Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

---

# EINE NEUE METHODE ZUR REGISTRIERUNG DER WIRKUNG VASO-AKTIVER SUBSTANZEN AUF DIE NASENSCHLEIMHAUT DES MEERSCHWEINCHENS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
**Klaus Prinz**
aus Erfurt

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0014

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

---

# EINE NEUE METHODE ZUR REGISTRIERUNG DER WIRKUNG VASO-AKTIVER SUBSTANZEN AUF DIE NASENSCHLEIMHAUT DES MEERSCHWEINCHENS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
**Klaus Prinz**
aus Erfurt

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. Helmut Breuninger

2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Plester

Meinen Eltern

Für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bin ich Herrn Privatdozent Dr. Helmut Breuninger zu Dank verpflichtet.

# INHALTSVERZEICHNIS


| | | Seite |
|---|---|---|
| A. | Einleitung | 7 |
| B. | Literaturübersicht | 8 |
| | I Methoden zum Nachweis von Vasokonstringentien | 8 |
| | 1. Lokale Wirkung auf Haut und Schleimhaut | 8 |
| | 2. Direkte Beobachtung der Blutgefäße | 8 |
| | 3. Untersuchungen am isolierten Gefäß | 8 |
| | 4. Durchströmte Gefäßpräparate | 8 |
| | 5. Plethysmographie | 9 |
| | II Methoden zur Bestimmung der Nasendurchgängigkeit | 9 |
| | 1. Rhinomanometrie | 9 |
| | 2. Methoden zur direkten Registrierung der Volumenänderung der Nasenschleimhaut | 10 |
| C. | Material und Methodik | 12 |
| | I Vorbemerkungen | 12 |
| | II Material | 13 |
| | III Methodik | 15 |
| | 1. Versuchsvorbereitungen | 15 |
| | 2. Medikamentapplikation | 16 |
| | 3. Versuchsverlauf | 17 |
| D. | Ergebnisse | 18 |
| | I Ergebnisse der Vorversuche und Erkenntnisse daraus für die Hauptversuche | 18 |
| | II Ergebnisse der Hauptversuche | 20 |
| | 1. Vorbemerkungen | 20 |
| | 2. Übersicht über die Versuche | 20 |
| | 3. Beschreibung der Versuchsergebnisse | 21 |

Seite

E. Diskussion 45

I Besprechung der Ergebnisse und Gegenüberstellung mit der Literatur 45

1. Ergebnisse der Versuche mit Privin 45

2. Ergebnisse der Versuche mit Suprarenin 46

3. Vergleich der Wirkung von Privin und Suprarenin 49

4. Ergebnisse der Versuche mit Ronicol 49

II Kritische Beurteilung der Methodik 50

F. Zusammenfassung 52

G. Literaturverzeichnis 53

## A. EINLEITUNG

Seit ungefähr zwanzig Jahren hat sich die nasale Verabreichung von Medikamenten stark entwickelt. Jedoch gibt es bisher nur wenige objektive pharmako- dynamische Untersuchungsmethoden über die Wirkung von vaso-aktiven (vaso-konstriktierenden oder vaso- dilatierenden) Mitteln auf die Nasenschleimhaut. Diese Mittel wirken fast ausschließlich auf das Gefäßsystem und es gelingt durch deren Applikation die Schleimhaut und besonders das cavernöse Schwellgewebe der Muscheln vorübergehend zum An- oder Abschwellen zu bringen.

Wir haben eine einfache und bequeme Methode zur Registrierung der Volumenänderung der Nasenschleimhaut entwickelt, indem wir beim narkotisierten Meerschweinchen eine Flüssigkeit von hinten nach vorn durch die Nasenhöhle laufen ließen und das abtropfende Flüssigkeitsvolumen pro Zeiteinheit bestimmen. Aus der Änderung dieses Volumens nach Gabe vaso-aktiver Substanzen schlossen wir auf deren Wirkung.

## B. LITERATURÜBERSICHT

### I Methoden zum Nachweis von Vaskonstringentien

#### 1. Lokale Wirkung auf Haut und Schleimhaut

Verfolgt man die Literatur der letzten 50 Jahre zurück, so findet man eine Vielzahl an Methoden, die die Wirkung von gefäßaktiven Stoffen sichtbar machen. So zeigt OLIVER, daß die künstlich hyperämisch gemachte Augenbindehaut nach Auftropfen von Nebennierenauszug blaß wird. HEMMERLING prüft die Wirkung von Adstringentien an der Zahnfleischtasche des Kaninchens durch histologische Schnitte. KADATZ bringt Adrenalinderivate elektrophoretisch in die menschliche Haut ein und beobachtet Erblassung, ENGELHORN nach lokaler Einwirkung von Vasokonstringentien auf die Vaginalschleimhaut des Hundes Abschwellung und Anaemisierung.

#### 2. Direkte Beobachtung der Blutgefäße

KLEMENSIEWICZ betrachtet unter dem Mikroskop direkt die Gefäßveränderungen an Schwimmhaut und Mesenterium des Frosches, KILIAN an den Zungengefäßen und wertet photometrisch aus. HOLMGREN gibt eine Methode zur Beobachtung des Kreislaufs in der Froschlunge an. FLATOW verfolgt die Adrenalinwirkung auf die Gefäße des Kaninchenohrs im durchscheinenden Licht.

#### 3. Untersuchungen am isolierten Gefäß

LANGE und Mitarbeiter stellen ein isoliertes Arterienpräparat her und registrieren nach Gabe kreislaufwirksamer Substanzen die Volumenänderung des Inhalts.

#### 4. Durchströmte Gefäßpräparate

Das "klassische" Gefäßpräparat geben LÄWEN und TRENDELENBURG an: zur Prüfung von Substanzen, die die Gefäßweite beeinflussen, wird eine Froschextremität unter konstantem Druck mit Ringerlösung durchströmt und die ausfließenden Tropfen gezählt. KRAKOW und PISSEMSKI nehmen dazu ein isoliertes Kaninchenohr, KOCHMANN u. Mitarbeiter ein ausgeblutetes Meerschweinchen.

THER führt noch andere isolierte Organpräparate auf, so an Lunge, Hirn, Koronargefäßen, Leber, Niere und Darm.

5. Plethysmographie

Das Verhalten einzelner Gefäßgebiete registriert DALE mit einem von ihm speziell konstruierten Plethysmographen an einer Hundeextremität. VON ISSEKUTZ verwendet dasselbe Verfahren.

II Methoden zur Bestimmung der Nasendurchgängigkeit

Ein wichtiger Faktor für die Durchgängigkeit der Nase ist der Schwellungszustand der Schleimhaut und damit der Durchblutungsgrad auf Grund der Gefäßweite. Eine schöne chronolog. und methodische Übersicht über die Untersuchungsmethoden des Nasenwiderstands gibt CHEVANCE. Wir wollen uns mit einem Rückblick der letzten dreißig Jahre beschränken. Die folgenden Verfahren beruhen auf Messungen des Drucks bzw. der Druckdifferenz in der Nasenhöhle, so daß man sie unter dem Begriff "Rhinomanometrie" zusammenfassen kann; sie werden alle am Menschen vorgenommen.

1. Rhinomanometrie

STERNSTEIN u. Mitarbeiter haben einen Apparat angegeben, der die Größe nasaler Verengung mißt, wobei Luft mit verschiedener Geschwindigkeit durch die Nasengänge geleitet wird. SEEBOHM u. Mitarbeiter leiten vom Oropharynx eine bestimmte Menge Sauerstoff während einer in - oder expiratorischen Atempause durch die Nasenhöhle und messen gleichzeitig den Druck im Oropharynx. VAN DISHOEK bestimmt den Nasenwiderstand aus dem Pharynxdruck beim Einatmen.

SAUTER registriert den Druckunterschied zwischen Naseneingang und Nasenrachenraum während der gleichen Atmungsphase und zieht daraus Schlüsse auf die Strombreite der Nase. HAHN bestimmt den Strömungswiderstand mittels Druckdifferenz zwischen Rachen und Nasenausgang.

SCALORI hat ein Rhinomanometer beschrieben, bei dem die Durchgängigkeit der Nase nach den bei der Nasenatmung auftretenden Druckschwankungen in der Mundhöhle beurteilt wird. STOCKSTEDT u. Mitarbeiter arbeiten mit einem spezi-

ellen elektronischen Druckmesser zur Messung des Widerstands in den Nasenhöhlen gegenüber Druckveränderungen im Nasenrachenraum bei wechselndem Verschluß der rechten und linken Nasenseite.

SEMERAK gibt einen Pneumotachygraphen an. GUILLERM u. Mitarbeiter beschreiben ein Rhinometer, mit dessen Hilfe der Widerstand gegen den ausgeatmeten Nasenluftstrom gemessen wird. Hierdurch können Schwankungen der beiden Nasenlumina erfaßt werden.

RIECKER bestimmt den Druck der inspiratorischen Luft und vergleicht mit der anderen Nasenhälfte. RÜDIGER mißt ebenfalls mit einem Pneumometer.

## 2. Methoden zur direkten Registrierung der Volumenänderung der Nasenschleimhaut

### a) Nasenplethysmographie

TSCHALUSSOW dichtet beim Hund die Nasenhöhle luftdicht ab und registriert sämtliche Volumenänderungen der Schleimhaut als Schwankungen des Luftvolumens mit einer Mareyschen Kapsel, die die Ausschläge auf einen Schreiber überträgt. Mit dieser Methode hat MOLTSCHANOW die Adrenalinempfindlichkeit der Blutgefäße der Nasenschleimhaut bestimmt.

LISOVSKAJA verwendet als Plethysmograph einen länglichen Luftballon, den er in die Nasenhöhle des Menschen einführt.

### b) Thermometrie

SUNADA stellt am Menschen und Kaninchen mittels eines elektrischen Thermometers fest, daß bei den die Nase verengenden Zuständen eine Erhöhung der Temperatur eintritt, bei Erweiterung eine Herabsetzung. Ebenso betrachtet WYT bei Dickenänderung der Nasenschleimhaut eine Temperaturänderung.

Auch BIESALSKI u. Mitarbeiter sehen bei Temperaturmessungen an Säuglingen, daß abgelesene Temperaturwerte und Schwellungszustand der Nasenschleimhaut in direkter Beziehung stehen. Ähnliche Messungen hat DRETTNER durchgeführt. ALLEN u. Mitarbeiter testen die Wirkung von Vasokonstringentien auf die Nasenschleimhaut mit einem Thermistor.

c) Photometrie

JACKSON et al. verwenden zur Messung der Gefäßreaktion nach Gabe vasokonstriktorischer Substanzen sowohl die thermometrische als auch eine photometrische Methode. Zur Photometrie wird die Schleimhaut der mittleren Muschel oder des angrenzenden Septumanteils eingestellt.

d) Photoelektrische Messung

DAVIS und HERTZMANN bestimmen die Dicke des Nasenseptums photoelektrisch mit einer aufwendigen Apparatur am Menschen.

e) Photospektrometrie

CHEVANCE et al. beschreiben eine Methode zur Prüfung der Wirkung vasoaktiver Substanzen in der Nase von Meerschweinchen und Ratte. Dabei wird an den narkotisierten Versuchstieren die Veränderung der Lichtdurchlässigkeit in der Nasenschleimhaut registriert. Anhand spektrometrischer Kurve werden Rückschlüsse auf Intensität und Dauer der Wirkung der Vaskonstringentien geschlossen.

f) Intravitalmikroskopie

NAUMANN beobachtet die normale Schleimhaut beim Kaninchen mit einem Mikroskop. Dazu wird bei den narkotisierten Tieren eine Nasenhöhle operativ so freigelegt, daß ein großer Teil des Maxilloturbinale und der vordere Teil des Endoturbinale mit drei voneinander unabhängigen Kreisläufen freiliegen. Die Befunde werden photographisch registriert.

g) Direkte Messung

MESSEK verfolgt die Wirkung verschiedener vasokonstriktor. Stoffe beim Menschen durch Messung des Abstandes zwischen Septum und unterer Muschel bei der vorderen Rhinoskopie.

## C. Material und Methodik

### 1. Vorbemerkungen

Für das Flüssigkeitsvolumen $\dot{V}$ einer laminaren Strömung in einer Röhre mit dem Druckgefälle P gelten folgende Beziehungen ( REIN u. SCHNEIDER ) :

$\frac{V}{t} = \frac{P}{R}$ (1).

Der Strömungswiderstand R in einem Rohr hängt von der Reibung des strömenden Materials ab. Diese ist nicht nur bestimmt durch die Viskosität $\eta$ der Flüssigkeit, welche eine Materialkonstante derselben von starker Temperaturabhängigkeit darstellt, sondern auch durch die Abmessung der Röhre ( L = Länge, r = Radius) in welcher die Strömung erfolgt: $R = (\eta \cdot L / r^4 \cdot \pi) \cdot$ konst. ( 2 ).

Aus ( 1 ) und ( 2 ) ergibt sich folgende Beziehung: $\frac{V}{t} = \frac{P \cdot \pi \cdot r^4}{\eta \cdot L}$ konst. ( 3 ). Sind $\eta$ , P und L konstant, so folgt aus ( 3 ): $V \sim r^4$ ( 4 ). Die durch eine Röhre fließende Flüssigkeitsmenge ist direkt proportional zur vierten Potenz des Radius oder zum Quadrat des Querschnitts ( $F = \pi r^2$ ).

Betrachten wir die Nasenhöhle des Meerschweinchens rein schematisch als eine solche Röhre, dann hat auch hier Beziehung ( 4 ) Gültigkeit. Verändert sich der Querschnitt der Nasenhöhle, beispielsweise als Folge einer Schleimhautdilatation bzw. -adstrinktion nach Gabe vasoaktiver Medikamente, so verringert oder erhöht sich die Menge einer durchlaufenden Flüssigkeit.

Von diesen Vorstellungen ausgehend ließen wir beim Merrschweinchen die Nasenhöhle von hinten nach vorn von Flüssigkeit mit konstantem Druck durchströmen und registrierten die Änderung des Flüssigkeitsvolumens nach Einwirkung kreislaufwirksamer Substanzen.

## II Material

Versuchstiere : für die Versuche wurden gescheckte Glatthaarmeerschweinchen männlichen und weiblichen Geschlechts mit Gewicht von 280 - 420 g verwendet. Die Tiere stammten von verschiedenen Züchtern und wurden vom Hygiene-Institut der Universität Tübingen bezogen.

Narkose : Injektionsnarkose intraperitoneal mit 10 % Äthylurethan, ca. 150 mg Narkotikum pro 100 g Körpergewicht.

Atmung : Die Tiere atmeten spontan und ohne Hilfe durch eine operativ eingebundene Trachealkanüle aus glasklarem Kunststoff ( L= 25 mm, Ø = 2 mm ).

Tropfenflüssigkeit : Durch den Nasen-Rachenraum wurde unter konstantem Druck aus einer Mariotteschen Flasche ( s. Abb. 1 ) 0,9 % NaCl-Lösung geleitet mit Abfluß aus den Nasenlöchern. Die Temperatur der Flüssigkeit wurde über ein Wasserbad auf 37° C gehalten. Sie betrug infolge Abkühlung auf dem Zuleitungsweg 34 °$\pm$ 0,5° C in der Nasenhöhle.

Tropfenzähler : a) In Vorversuchen ein elektrischer Tropfenzähler, der über zwei Elektroden bei Durchfallen eines Tropfens einen Stromimpuls auf einen Schwarzer-Mehrfachschreiber übertrug und damit einen Ausschlag des Schreibers auslöste. b) Bei den Hauptversuchen bestimmten wir die durchgelaufene Flüssigkeitsmenge mit Meßbecher und Stoppuhr in ml/30 Sek. (s. Abb. 1).

EKG : Zur Ermittlung der Herzfrequenz nahmen wir das EKG in der 2. Ableitung nach EINTHOVEN ( hier: rechter Vorder- und linker Hinterlauf ) mit einem Schwarzer-Mehrfachschreiber ab. An die Enden der Zuleitungskabel löteten wir Spritzenkanülen, um sie besser am Versuchstier fixieren zu können (s. Abb. 2 ).

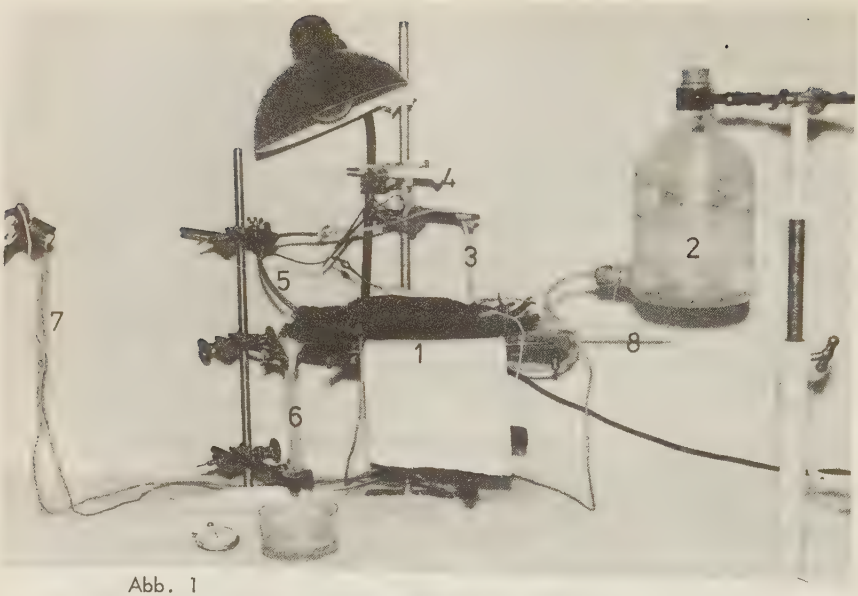



Abb. 1

Abb. 2

1 Versuchstier, 2 Mariottesche Flasche, 3 Tropfenzuleitung,
4 Medikamentenspritze, 5 Endotrachealtubus, 6 Meßbecher,
7 EKG Anschluß, 8Hg- Thermometer ( rektal eingeführt ) .

Temperatur : Die Rektaltemperatur der Versuchstiere wurde mit einem Hg-Thermometer gemessen ( s. Abb. 2 ). Die Raumtemperatur betrug bei allen Versuchen $22^{\circ} \pm 1^{\circ}$ C.

Beleuchtung : Eine Schreibtischlampe mit 100 W als Lichtquelle und zum Warmhalten des Versuchstieres in der Narkose ( s. Abb. 1 ).

Weitere Hilfsmittel : ( s. Abb. 1 ) Endotrachealtubus RÜSCH Nr. 94, durchsichtiger Zuleitungsschlauch für die Tropfenlösung ( l = 50 mm, Ø = 5 mm ), Medikamentzuleitung glasklar ( l = 47 mm, Ø = 1,3 mm ).

Medikamente :

1) Suprarenin-Lösung 1/1000 HÖCHST
2) Privin-Lösung 1/1000 CIBA
3) Ronicol in Ampullen (2 ml) zu 100mg HOFFMANN-LA ROCHE.

## III Methodik

### 1. Versuchsvorbereitungen

Das Narkotikum spritzten wir den von einem Helfer in gestreckter Rückenlage gehaltenen Tieren intraperitoneal. Nach 15 - 20 Minuten waren die Meerschweinchen ausreichend betäubt, so daß sie sich in Dorsallage auf einem Operationstisch ( s. Abb. 1 ) fixieren und anschließend tracheotomieren ließen.

Wir legten die Trachealkanüle ein und unterbanden Trachea und Oesophagus unterhalb des Larynx mit einer Ligatur. Nun wurde der Endotrachealtubus so in die Mundhöhle eingeführt, daß nach Aufblasen der Manschette die Mundhöhle völlig abgedichtet war. An das andere Ende des Tubus wurde der Tropfenzuleitungsschlauch ( s. Abb. 1 ) von der Mariotteschen Flasche angeschlossen. Der Durchlauf der Flüssigkeit wurde bis zum eigentlichen Versuchsbeginn durch eine Klemme abgesperrt. Zur Messung der Rektaltemperatur führten wir ein Hg-Thermometer ein und befestigten es mit Leukoplast ( s. Abb. 2 ). Das EKG wurde über den rechten Vorder- und linken Hinterlauf abgenommen, geerdet am rechten Hinterlauf (Abb .2).

Um eine zu starke Auskühlung des Versuchstieres zu vermeiden, deckten wir es mit Zellstofflaken zu. Außerdem sorgte die Schreibtischlampe mit einer Temperatur von 27° C in der Umgebung des Tieres für Erwärmung.

2. Medikamentapplikation

Lokal konnten wir das Pharmakon mit einer Spritze ( s. Abb. 1 ) direkt in die Nasenhöhle bringen über den Medikamentzuleitungsschlauch, den wir fest in den Trachealtubus eingeklebt hatten, und der bis in den Pharynx reichte. Am anderen Ende dieses Zuleitungsschlauches ließen sich sehr einfach über eine Gummikupplung Spritzen mit verschiedenen Mitteln austauschen. Um restliches in dem Schlauch befindliches Medikament zu elliminieren, aspirierten wir ca. 0,3 ml vor Spritzenwechsel. Damit keine Luftbläschen während des Wechsels in das System gelangten, klemmten wir den Medikamentenschlauch solange ab. Die Medikamente wurden vor der Applikation im Wasserbad auf die Temperatur der Tropfenflüssigkeit gebracht.

Während der Zeit der lokalen Medikamentapplikation unterbrachen wir den Durchlauf der Flüssigkeit in der Nasenhöhle, um eine unerwünschte Verdünnung zu vermeiden und um die bestimmte Einwirkungszeit zu gewähren. Wir spritzten jeweils so viel, daß die Nasenhöhle ganz mit der Medikamentlösung ausgefüllt war. Deshalb färbten wir das Pharmakon mit Methylenblau an und gaben soviel, bis die ersten Farbtropfen aus der Nasenhöhle kamen und ließen dann noch weitere 0,5 ml abtropfen. Nach der gewünschten Einwirkungszeit öffneten wir die Klemme für die Tropfenflüssigkeit und spülten damit gleichzeitig das Medikament wieder aus der Nasenhöhle heraus.

Bei intravenöser Verabreichung banden wir eine Spritzenkanüle herzwärts in die V. jugularis int. ein.

3. Versuchsverlauf

Die Nasenlumina des Meerschweinchens sind sehr eng und können leicht verlegt werden. Deshalb spülten wir sie kräftig mit der Tropfenflüssigkeit etwa 5 Minuten lang durch mit einem Druck von etwa 25 cm Wassersäule, um Luftbläschen, Nahrungsteilchen und Schleimansammlungen herauszuschwemmen. Dann stellten wir den Druck mit der Mariotteschen Flasche so ein, daß 3-4 ml Flüssigkeit pro 30 s die Nasenhöhle durchströmten. Diesen Druck hielten wir für die Dauer des Versuchs konstant.

Den Druck bestimmten wir aus der Niveaudifferenz zwischen Nasenausgang und unterem Ende des Glasröhrchens in der Mariotteschen Flasche in cm $H_2O$.

Alle 2,5 Minuten erfolgten Messungen der Flüssigkeitsmenge, der Herzfrequenz und der Rektaltempertur. Die Herzfrequenz errechneten wir aus der Folge der QRS-Zacken des EKG. Wir ließen den Schreiber jeweils 6 Sekunden laufen und multiplizierten die Zahl der Zacken mit dem Faktor 10. Damit erhielten wir die Herzfrequenz pro Minute ( s. Abb. 3 ).

Bevor wir ein Pharmakon zum ersten Mal lokal applizierten, warteten wir solange, bis zwei oder drei Volumenmessungen der aus den Nasenlumina tropfenden Flüssigkeit nur wenig oder garnicht voneinander differierten.

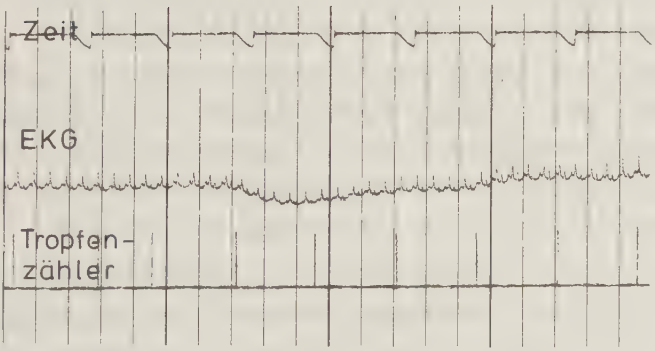



Abb. 3

## D. ERGEBNISSE

### 1 Ergebnisse der Vorversuche und Erkenntnisse daraus für die Hauptversuche

Die Vorversuche ergaben, daß der intraperitonealen Injektionsnarkose wegen der schnelleren Einleitung gegenüber der subcutanen, wie sie JUNG und THER empfehlen, der Vorzug zu geben ist. Während wir bei dieser eine Stunde warten mußten, konnten wir bei intraperitonealer Injektion spätestens nach 15 - 20 Minuten mit der Operation ( Tracheotomie ) beginnen.

Bei den subcutan gespritzten Tieren beobachteten wir häufig nach 20 - 30 Minuten kurzdauernde tetanische Zuckungen in Intervallen von 10 Sekunden und weniger an der ganzen Skelettmuskulatur. Diese Krämpfe hörten günstigstenfalls nach zehn Minuten auf, meistens gingen sie in immer kürzer werdenden Intervallen in Dauerkrämpfe über. Durch Nachspritzen von Narkotikum waren sie nicht zu beseitigen.

Eine weitere Verbesserung der Versuchsbedingungen und eine fast völlige Reduzierung der Krampfbereitschaft brachte die Warmhaltung der Tiere mit Zellstofflaken und mit der Schreibtischlampe, sowie eine Erwärmung der Tropfenlösung. Anfangs betrug die Temperatur der Tropfenflüssigkeit 22° C wie die Raumtemperatur. Die Folge war, daß die Tiere sehr auskühlten, unter 30° C, und dann zu krampfen begannen. Deshalb erwärmten wir die Flüssigkeit auf 37° C. Sie kühlte sich jedoch in dem Zuleitungsschlauch von der Mariotteschen Flasche zum Versuchstier ab, so daß sie mit 34° $\pm$ 0,5° C aus der Nasenhöhle tropfte. Diese Temperatur entsprach etwa der mittleren Rektaltemperatur unserer Tiere während eines Versuchs. JUNG gibt als Normalwert für nichtnarkotisierte Meerschweinchen eine Körpertemperatur von 37,8° - 39,5° C und eine Pulsfrequenz von 130 - 190 an. Wir maßen zu Anfang unserer Versuche eine Rektaltemperatur um 36° C und eine Herzfrequenz von 270 - 350.

Wir wählten einen relativ niedrigen Druck der Tropfenflüssigkeit, etwa 9 cm $H_2O$, der noch einen Durchfluß mit regelmäßiger und dichter Tropfenfolge aus der Nasenhöhle gestattete, andererseits aber nicht zu stark auf die Nasenschleimhaut drückte und damit wie ein Sympathomimetikum schleimhautabschwellend

wirkte oder eine Dilatation verhindert hätte.

Dieser Druck erwies sich als zu schwach, um Schleimansammlungen, Luftbläschen oder kleine Nahrungspartikel herauszuspülen. Wir hielten daher die Tiere eine Stunde vor Versuchsbeginn ohne Futter, damit keine Nahrungsreste aus dem Pharynx in die Nasenhöhle gespült werden und diese verlegen konnten. Ebenso störend erwiesen sich Luftbläschen, die während des Versuchs keinesfalls in das System gelangen durften.

Während der lokalen Applikation von Medikamenten beobachteten wir wegen der gleichzeitigen Unterbrechnung des Flüssigkeitsdurchlaufs Schleimansammlungen, die bewirkten, daß eine oder beide Nasenhöhlen verlegt wurden und dadurch der Tropfenfluß nur schwach oder gar nicht in Gang kam. Wir haben deshalb nach der Applikationszeit die Nasenhöhle 5 Sek. lang mit einer Druckerhöhung um 20 cm $H_2O$ durchspült und danach wieder den alten Druck eingestellt.

Aus Gründen der Gleichheit haben wir diese Maßnahme bei allen Versuchen durchgeführt ( auf den Abbildungen mit ↑ gekennzeichnet ) und auch schon vor Medikamentgabe bei laufender Flüssigkeit angewendet, um eventuelle Beeinflussungen dadurch auf das durchlaufende Flüssigkeitsvolumen zu erkennen und später nicht als Medikamentwirkung anzusehen. Diese kurzfristige Druckerhöhung bewirkte jedoch in allen Fällen nur eine etwa 2 - 5 Minuten dauernde geringe Zunahme der Tropfenmenge um 0,1 - 0, 3 ml oder war ganz ohne Folgen.

In Vorversuchen bestimmten wir die durch die Nasenhöhle gelaufene Flüssigkeitsmenge mit einem elektrischen Tropfenzähler. Wir fingen die Flüssigkeit mit einem Trichter auf und ließen sie durch den Trichterhals ( Ø = 0,4 cm ) auf die Elektroden des Zählers fallen. Eine gleichzeitige Volumenmessung mit Meßbecher und Stoppuhr zeigte uns, daß die Tropfengröße nicht konstant blieb ( s. Abb. Vers. 1 ). Wir führten dies auf die Änderung der Oberflächenspannung der Flüssigkeit zurück, bedingt durch einen wechselnden Anteil an Schleimbeimengung. Um diese Fehlerquelle auszuschalten, ermittelten wir in den Hauptversuchen das Flüssigkeitsvolumen mit Meßbecher und Stoppuhr.

## II Ergebnisse der Hauptversuche

### 1. Vorbemerkungen

Konstanten für alle Versuche :

Die untersuchten Medikamente wurden, wenn nicht anders vermerkt, lokal in die Nasenhöhle gegeben. Während der lokalen Applikationszeit wurde der Durchlauf der Tropfenflüssigkeit gestoppt.

Injektionsnarkose mit 10 % Äthylurethan intraperitoneal;

Messung der Körpertemperatur rektal;

Temperatur der Tropfenlösung ( 0,9% NaCl ) in der Mariotteschen Flasche 37°, in der Nasenhöhle 34° ± 0,5° C;

Zimmertemperatur 22° ± 1°C;

der Druck wurde gemessen als Höhendifferenz zwischen unterem Ende des Glasröhrchens in der Mariotteschen Flasche und Nasenausgang.

### 2. Übersicht über die Versuche

| | |
|---|---|
| Versuch 1 : | Vergleich der Meßergebnisse a) mit einem elektrischen Tropfenzähler und b) mit Stoppuhr und Meßzylinder |
| Versuch 2 : | Placebowirkung |
| Versuch 3 u.4 : | Privin |
| Versuch 5 u.6 : | Vergleich der Wirkungen von Privin und Suprarenin |
| Versuch 7 u.8 : | Suprarenin |
| Versuch 9 -11 : | Applikationszeit und Wirkung bei Suprarenin |
| Versuch 12-16: | Suprarenin 1/1000, 1/2000 und 1/3000 |
| Versuch 17 u.18: | Ronicol |
| Versuch 19 : | Suprareninapplikation lokal und i.m. |
| Versuch 20 : | Suprarenin lokal und i.v. |
| Versuch 21 : | Suprarenin lokal und i.v., Ronicol i.v. |

3. Beschreibung der Versuchsergebnisse

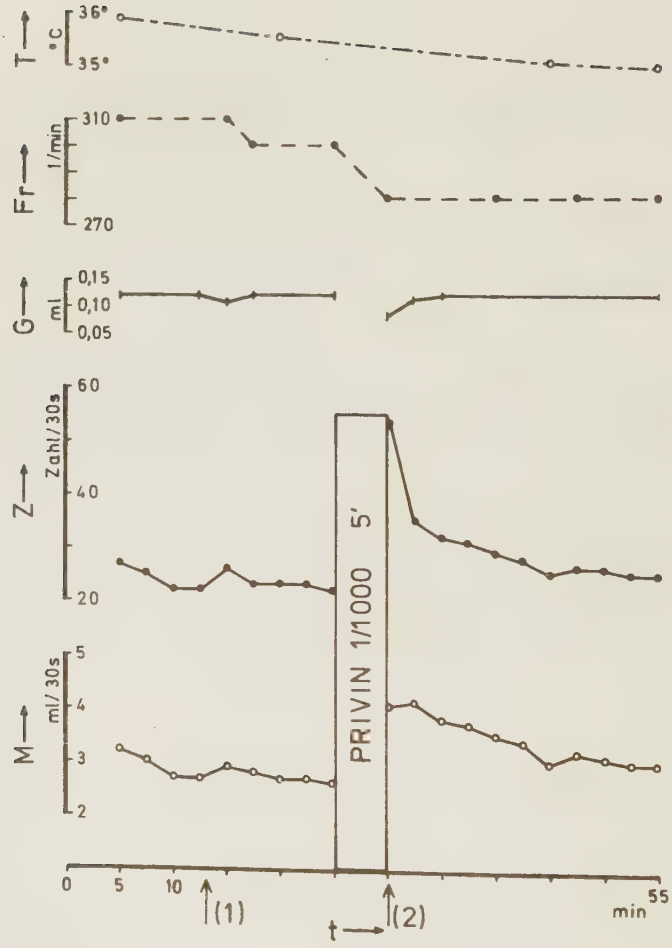
Versuch 1

Gewicht des Versuchstieres : 360 g, Geschlecht: männlich.;
Menge des Narkotikums : 6 ml; Druck der Flüssigkeit: 8 cm $H_2O$.

Dieser Versuch zeigt klar den Unterschied zwischen der Messung der Tropfenzahl ( Z ) und dem gleichzeitig durchgelaufenen Flüssigkeitsvolumen (M). Die Tropfengröße ( G ) wurde rechnerisch aus Volumen und Tropfenzahl ermittelt.

Nach der ersten kurzfristigen Druckerhöhung ( 1) steigt die Tropfenzahl ( Z) auf Grund der Verringerung der Tropfengröße ( G ) stärker an als die Flüssigkeitsmenge (M). Deutlicher wird dies nach der zweiten Druckerhöhung (2), so daß der steile Gipfel der Tropfenzahl ein falsches Ergebnis wiederspiegelt. Ansonsten zeigen die beiden Kurven (M) und (Z) nur wenig Abweichungen in ihrem Verlauf. Kleinere Unterschiede liegen innerhalb der Fehlergrenze der Meßgenauigkeit.

Herzfrequenz (Fr): Senkung von 300 auf 280 während der Medikamentapplikation.




Versuch 1

Legende:

T = Rektaltemperatur in °C,

M = Tropfenmenge in ml/30 s,

G = Tropfengröße in ml,

t = Zeit in min.

Fr = Herzfrequenz in Zahl/min ,

↑ = kurzfristige Druckerhöhung ,

Z = Tropfenzahl /30 s,

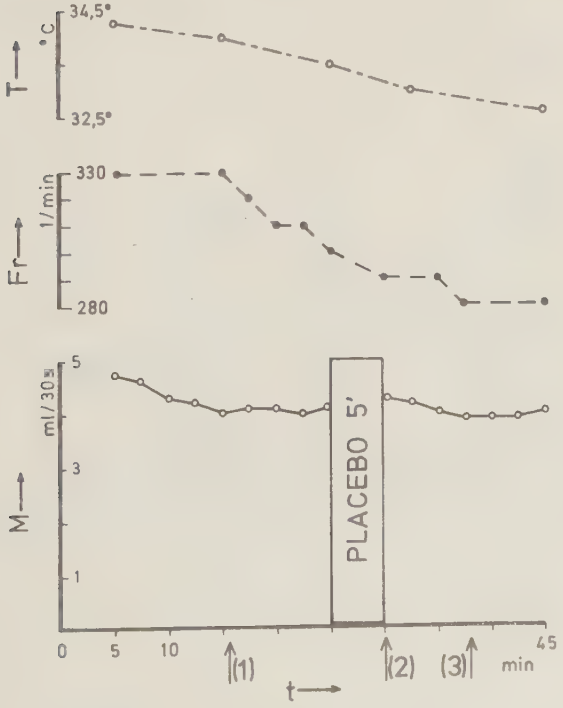
Versuch 2

Versuchstier: 420 g, männl.; Narkotikum: 6,5 ml; Druck 7 cm $H_2O$

Kurve (M) : Anstelle einer gefäßaktiven Substanz haben wir als Placebo 0,9 % NaCl-Lösung gegeben; während der Applikationszeit den Durchlauf der Tropfenflüssigkeit gestoppt. Der kleine Anstieg der Tropfenmenge (M) nach der Einwirkungszeit besteht wahrscheinlich auf Grund der Druckerhöhung (2).

Herzfrequenz (Fr): fällt während der 15. bis 37. Minute stark ab, von 330 auf 280.

Rektaltemperatur ( T ): nimmt in 40 Minuten um 1,7°C ab.



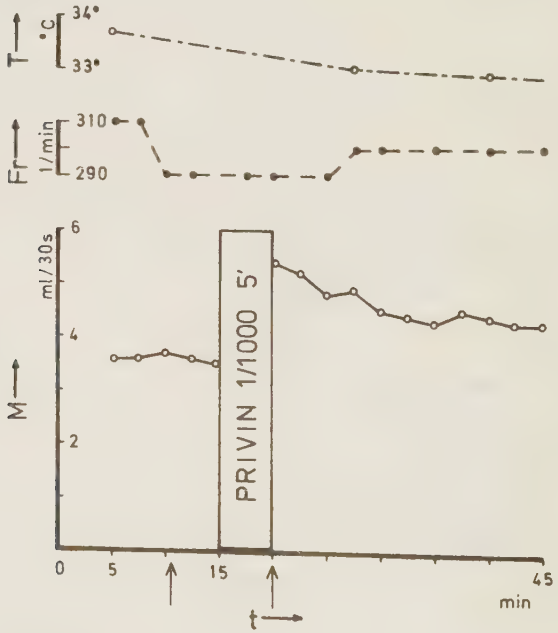

Versuch 2

Versuch 3

Versuchstier: 390 g, männl.; Narkotikum: 6 ml; Druck: 8 cm $H_2O$.

Kurve ( M ): Die Nasenschleimhaut schwillt nach Privingabe deutlich ab, was sich an der Vermehrung der Flüssigkeitsmenge ( M ) von 3,5 ml auf 5,4 ml zeigt. Langsames Abfallen der Kurve in 25 Minuten um 1 ml.

Rektaltemperatur ( T ): wenig sinkend um 0,8°C in 40 Min. Niedrige Anfangstemperatur von 33,7°C.

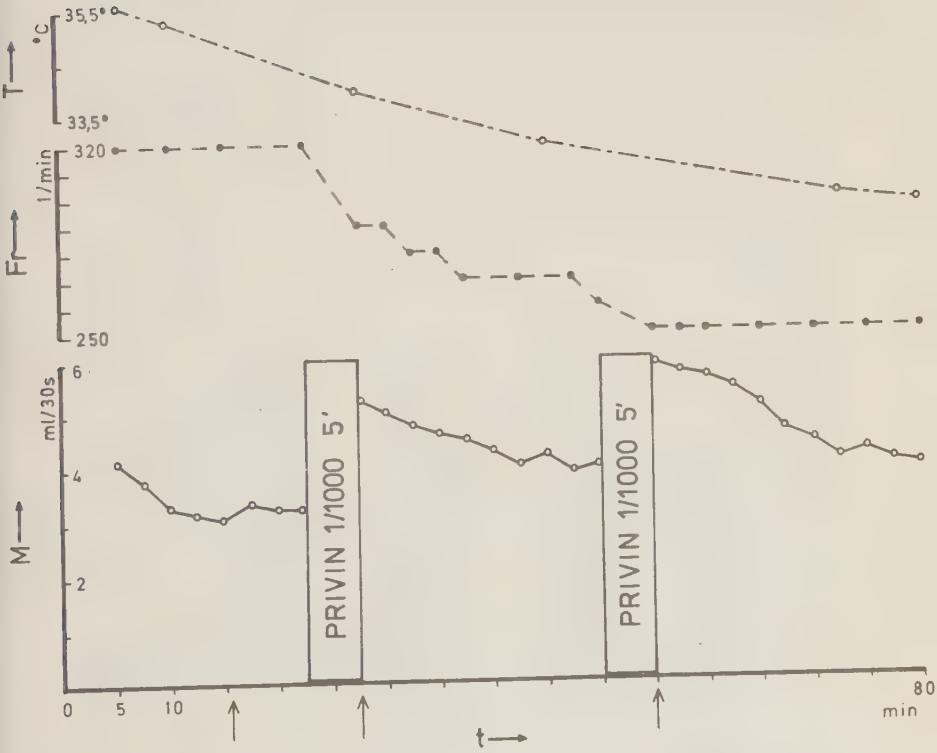



Versuch 3

Versuch 4

Versuchstier: 390 g, männl.; Narkotikum: 7 ml; Druck: 8 cm $H_2O$.

Kurve ( M ): Zweimaliger starker Anstieg nach lokaler Privingabe. In beiden Fällen nach etwa 15 Minuten auf das gleiche Niveau absinkend.

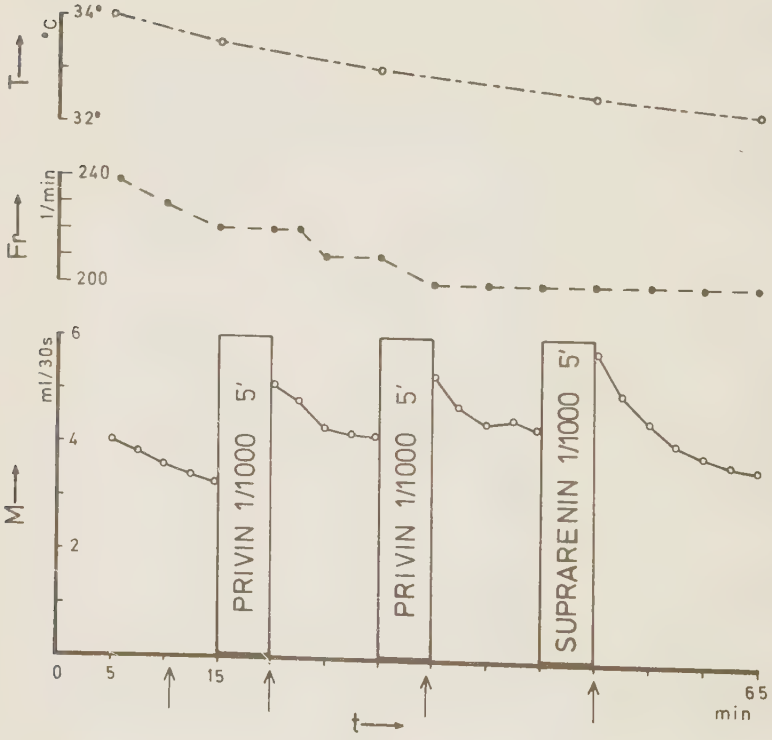



Versuch 4

Versuch 5

Versuchstier: 380 g, männl.; Narkotikum: 6 ml; Druck: 9 cm $H_2O$.

Kurve (M): Zunahme nach Privingabe, Anstieg und Abfall nach Suprarenin stärker.




Versuch 5

Versuch 6

Versuchstier: 420 g, männl.; Narkotikum: 6,5 ml; Druck: 8 cm $H_2O$.

Kurve ( M ) fällt nach der ersten Privingabe kaum ab. Die erneute Applikation bewirkt nur eine geringe Zunahme, die evtl. als Folge der Druckerhöhung ( 3 ) anzusehen ist. Suprarenin bewirkt nur eine geringe Steigerung. Die Kurve fällt in 10 Minuten auf das Ausgangsniveau und dann noch weiter ab.

Herzfrequenz ( Fr ): Senkung von 250 auf 230 während der ersten Privinapplikation. Nach der zweiten Privingabe starke Beschleunigung von 250 auf 300.

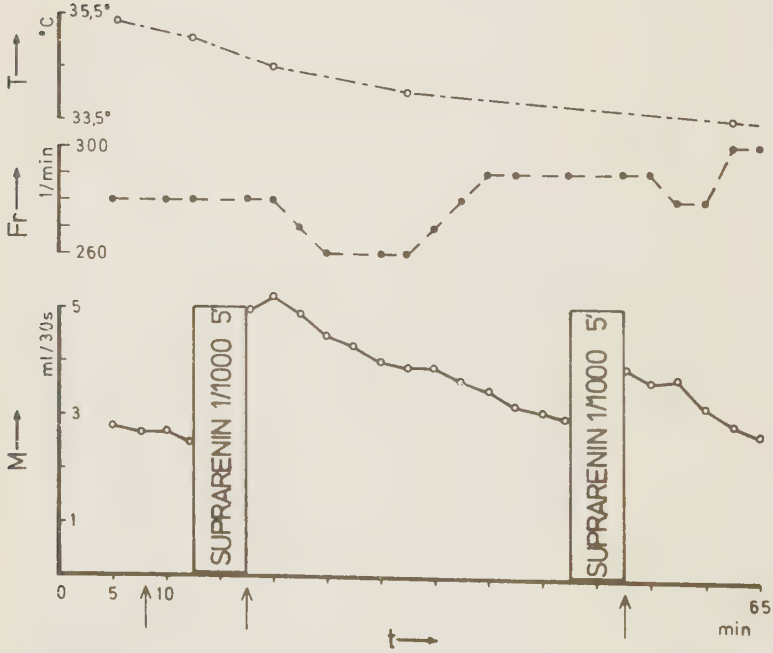
Versuch 6

Versuch 7

Versuchstier: 370 g, männl.; Narkotikum: 6,5 ml; Druck: 9 cm $H_2O$.

Kurve ( M ): Starke Zunahme nach der ersten Suprareningabe mit langanhaltender Wirkung von 30 Minuten. Nach der zweiten Suprarenindosis schwächere Wirkung.

Herzfrequenz ( Fr ): während der Applikationszeit konstant. Insgesamt steigend von 280 auf 300.



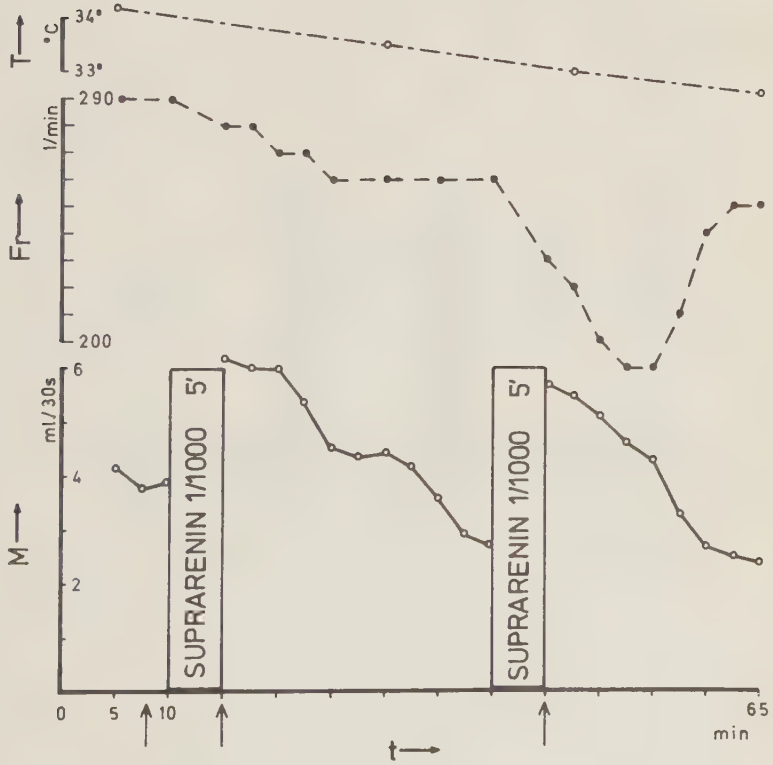

Versuch 7

Versuch 8

Versuchstier : 350 g, männl.; Narkotikum: 5,5 ml; Druck: 10 cm $H_2O$.

Kurve ( M ): Jedesmal nach Suprareningabe Anstieg um 2 ml. Danach Abfallen unter das Ausgangsniveau. Im ersten Fall nach 19 Minuten, im zweiten nach 11 Minuten.

Herzfrequenz ( Fr ): Verlangsamung nach der zweiten Suprareninapplikation von 260 auf 190. Anschließend Beschleunigung auf 250 in 7,5 Minuten.

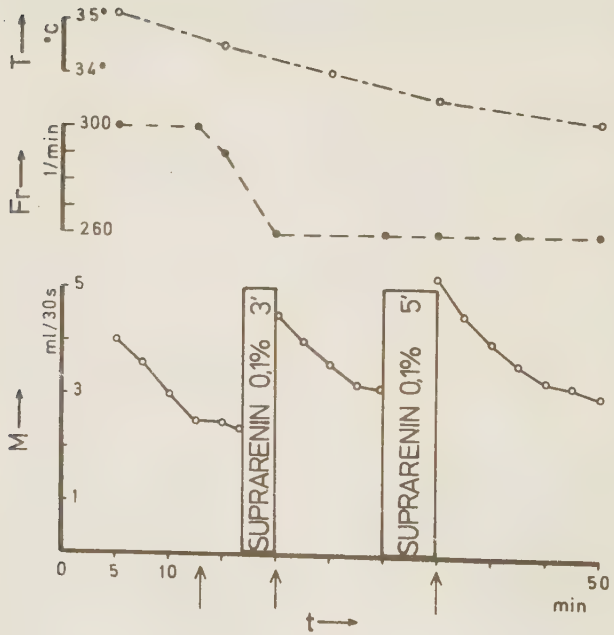



Versuch 8

Versuch 9

Versuchstier: 320 g, weibl.; Narkotikum: 5 ml; Druck: 7 cm $H_2O$.

Kurve (M): steigt nach der längeren Einwirkungszeit stärker an.

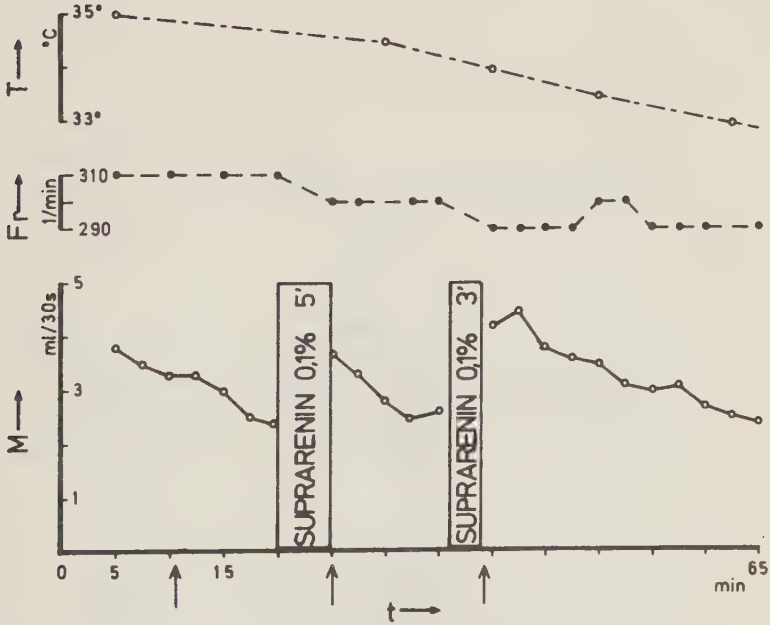



Versuch 9

Versuch 10

Versuchstier: 350 g, weibl.; Narkotikum: 6 ml; Druck: 7 cm $H_2O$.

Kurve ( M ): Steigt trotz der kürzeren Einwirkungszeit bei der zweiten Suprareningabe stärker an als vorher.




Versuch 10

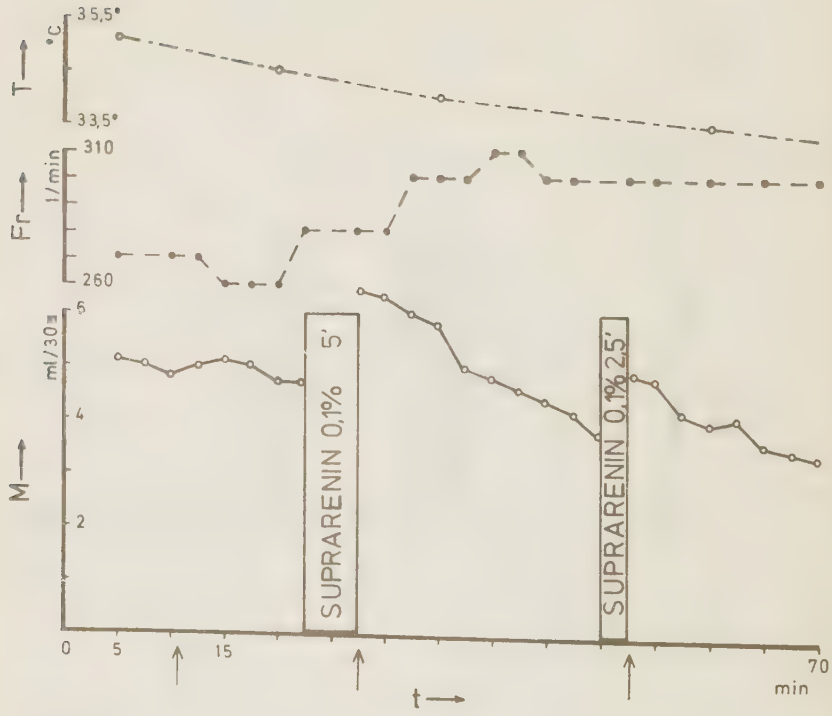
Versuch 11

Versuchstier: 350 g, weibl.; Narkotikum: 5,5, ml; Druck: 9 cm $H_2O$.

Kurve ( M ): Wirkungsdauer nach der ersten Suprareningabe 13 Minuten.

Nach 2,5 Min. Applikationszeit nur geringer Anstieg.

Bemerkungen: Nach 65 Minuten Versuchsabbruch wegen einsetzender Krämpfe.

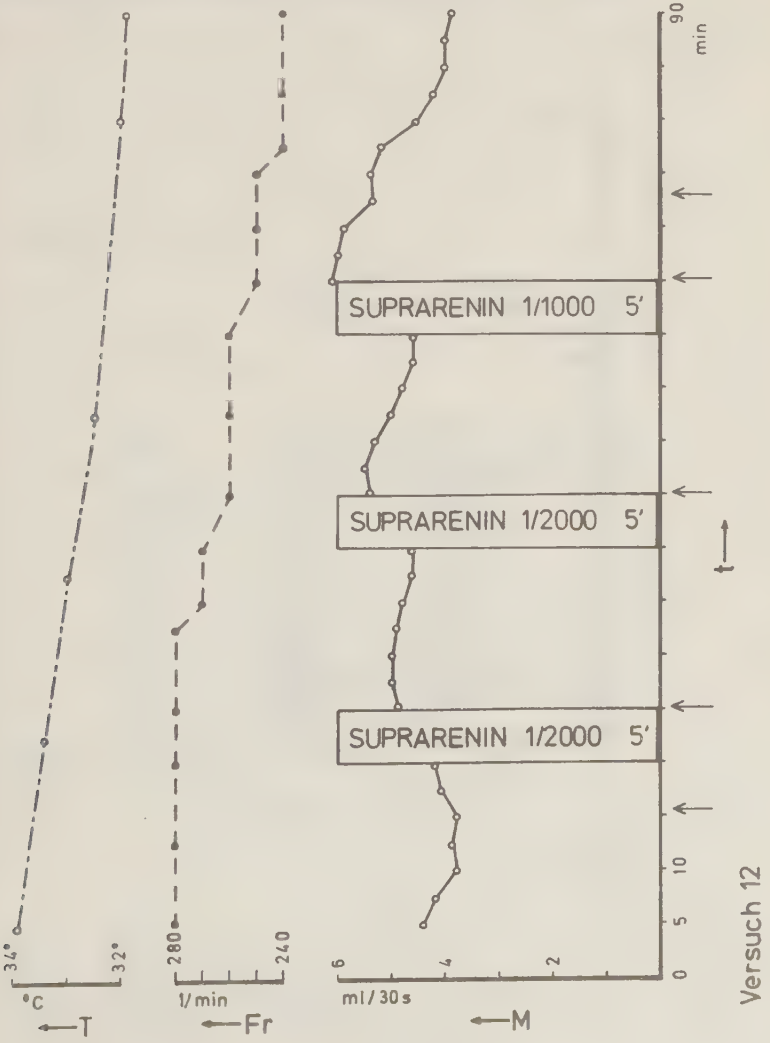



Versuch 11

Versuch 12

Versuchstier: 330 g, weibl.; Narkotikum: 5 ml; Druck: 10 cm $H_2O$.

Kurve ( M ): Die Suprareninkonzentration von 1/1000 zeigt eine größere Wirkung als die von 1/2000.

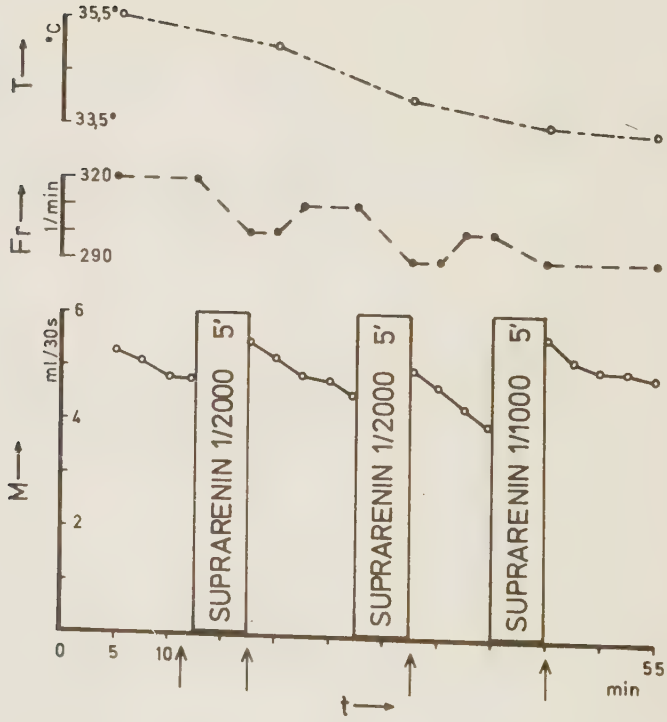


Versuch 13

Versuchstier: 300 g, männl.; Narkotikum: 5,5 ml; Druck: 8 cm $H_2O$.

Kurve ( M ): Suprarenin 1/1000 zeigt größten Effekt.

Herzfrequenz: ( Fr ): Während der Medikamentapplikation Frequenzabfall.

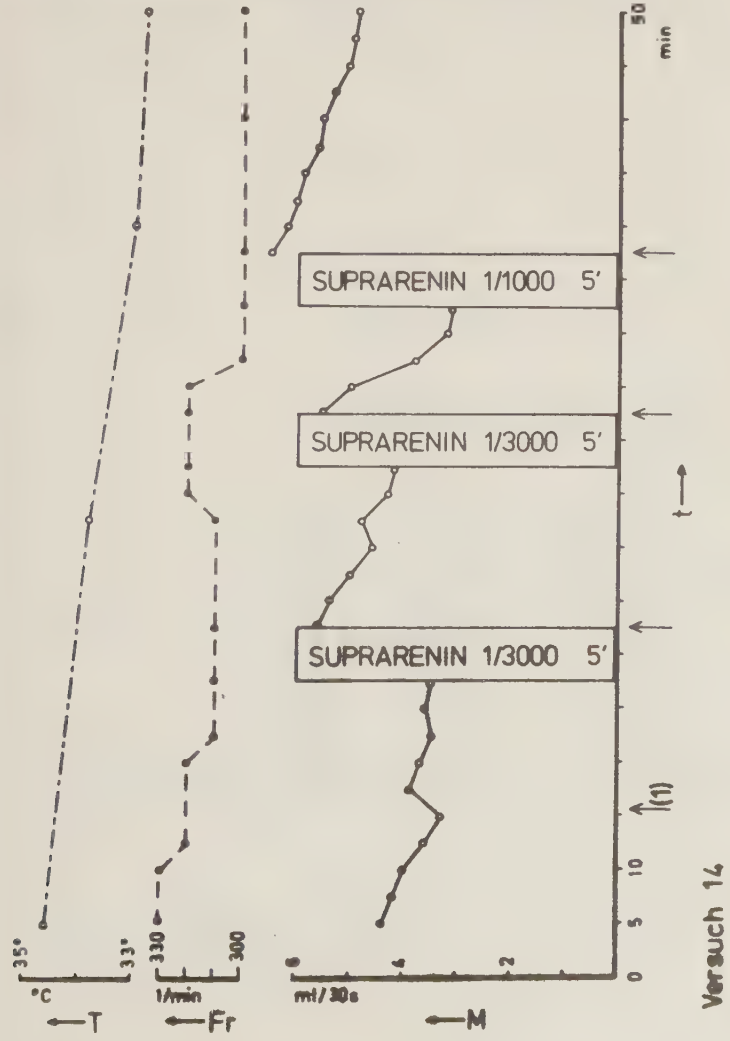



Versuch 13

Versuch 14

Versuchstier: 370 g, weibl.; Narkotikum: 6 ml; Druck: 7 cm $H_2O$.

Kurve (M): Nach der kurzfristigen Druckerhöhung (1) Flüssigkeitszunahme um 0,6 ml. Stärkste beobachtete Wirkung! Lösung 1/3000 zeigt gute Wirkung. Stärkerer Effekt bei Suprareninkonzentration 1/1000.



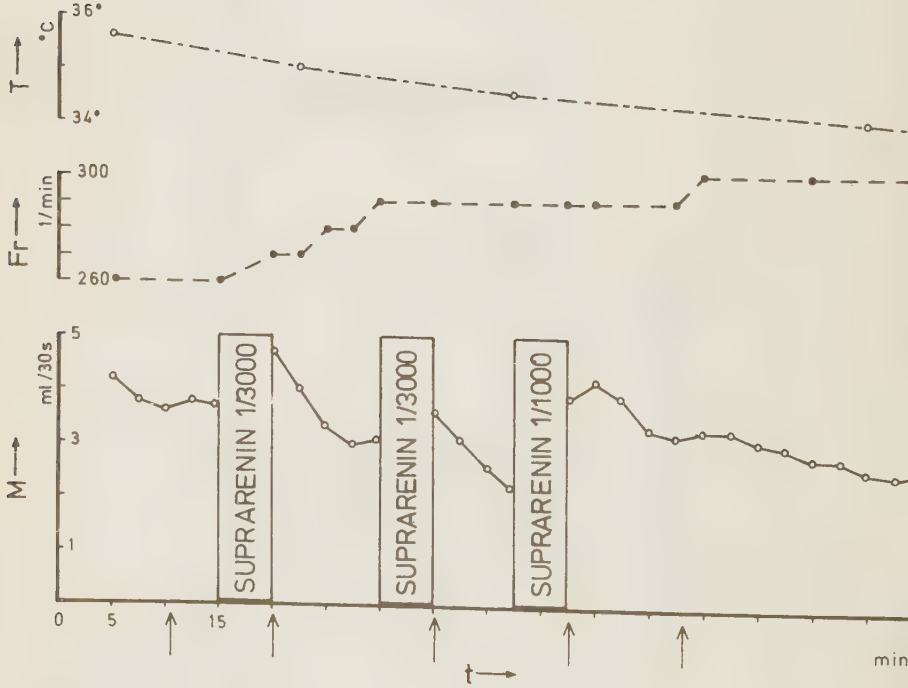
Versuch 15

Versuchstier: 400 g, weibl.; Narkotikum: 7 ml; Druck: 7 cm $H_2O$.

Kurve ( M ): Kurzdauernde Wirkung bei der Lösung 1/3000, deutlicher Unterschied zu 1/1000.

Herzfrequenz: (Fr): steigend von 260 auf 300.

Rektaltemperatur ( T ): sinkt sehr langsam, 1,6°C in 75 Minuten.

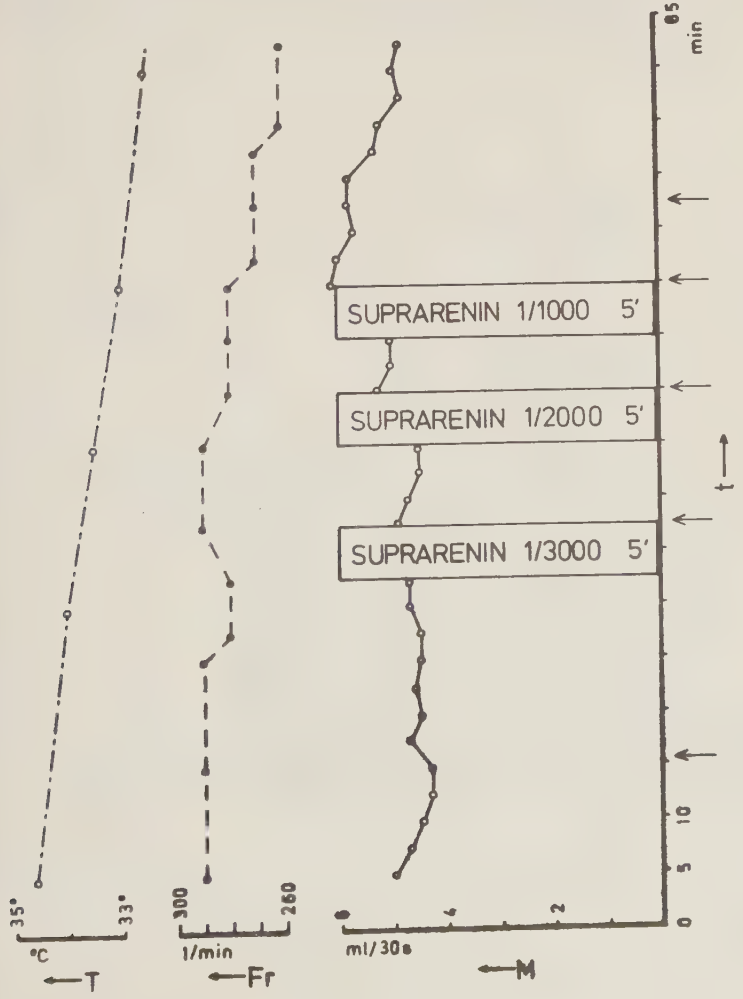



Versuch 15

Versuch 16

Versuchstier: 330 g, weibl.; Narkotikum: 6 ml; Druck: 10 cm $H_2O$.

Kurve ( M ): Erfolg bei den Konzentrationen 1/3000 und 1/2000 fraglich.
Bei 1/1000 15 Minuten Wirkungsdauer.

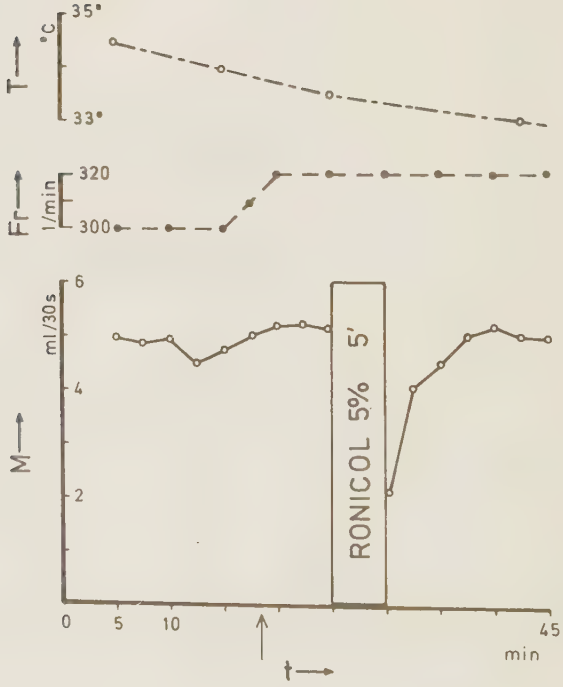


Versuch 17

Versuchstier: 300 g, männl.; Narkotikum: 5 ml; Druck: 9 cm $H_2O$.

Kurve ( M ): Der Vasodilatator Ronicol zeigt einen sichtbaren Erfolg: Drosselung des Flüssigkeitsdurchlaufs auf Grund der Schleimhautanschwellung. Wirkungsdauer 10 Minuten.

Bemerkungen: Versuchsabbruch nach 45 Minuten wegen Krämpfen.

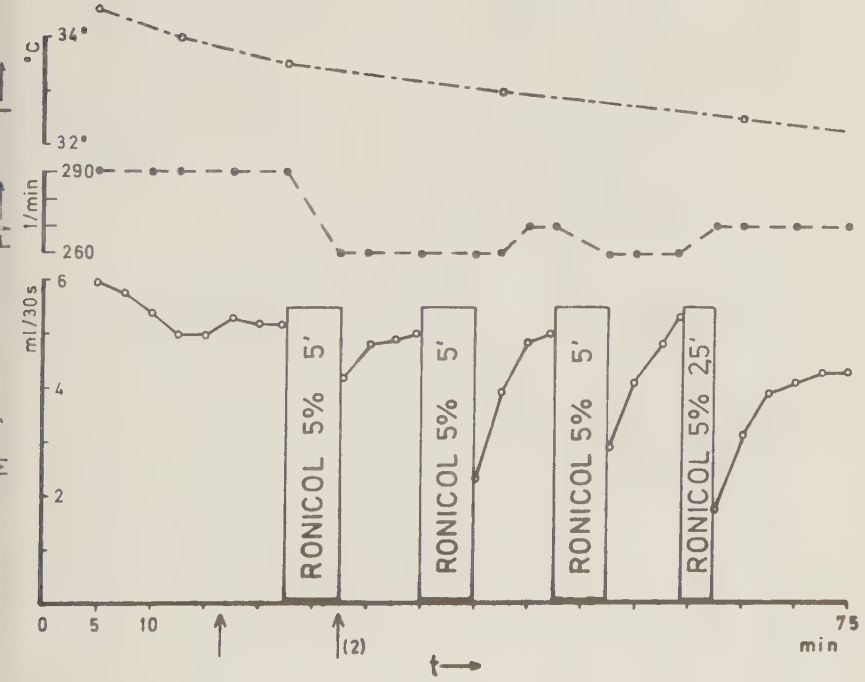



Versuch 17

Versuch 18

Versuchstier: 280 g, weibl.; Narkotikum: 5 ml; Druck: 9 cm $H_2O$.

Kurve ( M ) : Die kurzfristige Druckerhöhung ( 2 ) ist der Schleimhaut dilatation entgegengerichtet. Deshalb haben wir sie in den folgenden Fällen der Ronicolapplikation weggelassen. Dadurch zeigt sich die Wirkung ausgeprägter.




Versuch 18

Versuch 19

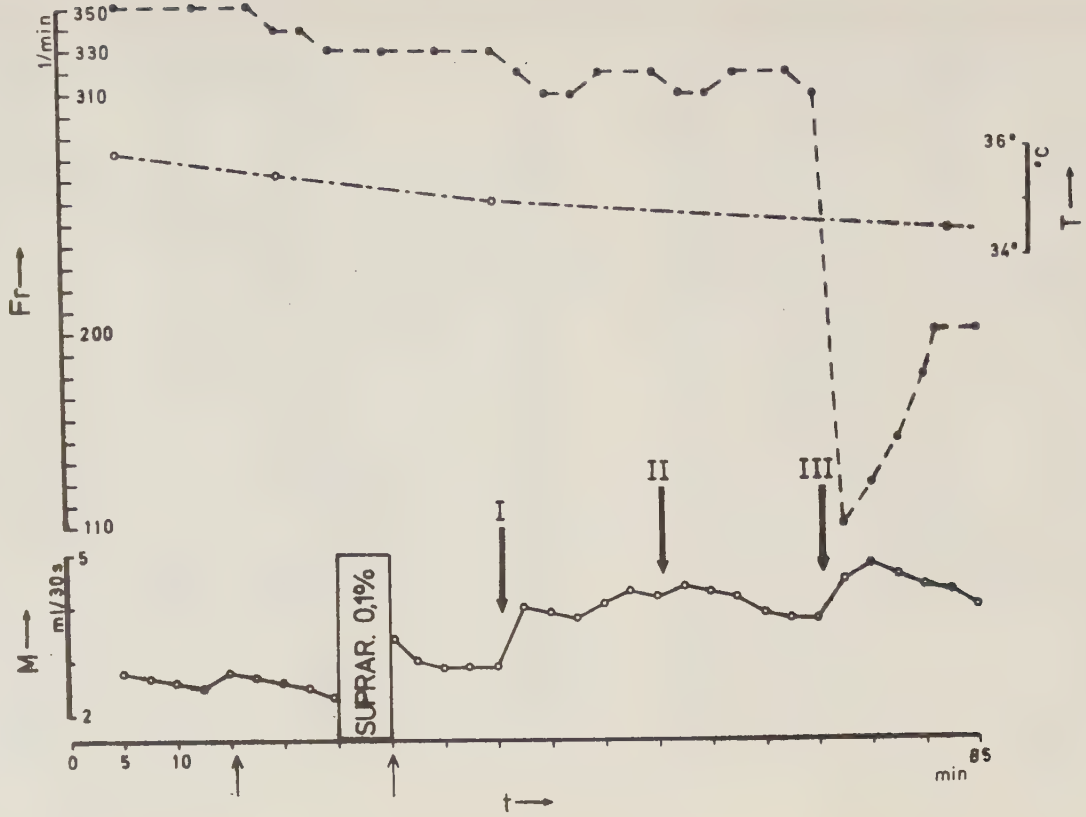
Versuchstier: 400 g, weibl.; Narkotikum: 6,5 ml; Druck: 9 cm $H_2O$.

Legende: I u. II = 0,15 ml Suprarenin 1/1000 i.m.

III = 0,2 ml Suprarenin 1/1000 i.m.

Kurve ( M ): Stärkere Wirkung bei i.m. als bei lokaler Applikation. Die Kurve steigt immer mehr an auf Grund der Suprareninaufnahme ins Blut. Die größte Wirkung zeigt die höchste Dosis Suprarenin. Allerdings geht III von einem höheren Niveau ( 3,8 ml ) als I ( 2,9 ml ) aus . Vorteil der intramuskulären sowie der intravenösen ( s. Vers. 19 - 21 ) Applikation ist, daß der Flüssigkeitsdurchlauf nicht gestoppt werden muß, und mögliche Fehler durch die kurzfristige Druckerhöhung ( ↑ ) wegfallen.

Herzfrequenz ( Fr ): fällt nach jeder i.m. Injektion ab. Am meisten nach der größten Dosis ( III ). Bei I von 330 auf 310, bei II von 320 auf 310 und bei III von 310 auf 110. Je größer die Vasokonstriktion ( Kurve M ), umso geringer ist die Herzfrequenz. Nach III scheint sich das Herz nicht mehr zu erholen, deshalb Versuchsabbruch.


1/min
350
330
310
200
110
Fr
36°
°C
34°
T
M
ml/30s
5
2
SUPRAR. 0,1%
I
II
III
0
5
10
85
min
t

Versuch 19

Versuch 20

Versuchstier: 350g, weibl.; Narkotikum: 5 ml; Druck: 9 cm $H_2O$.

Legende: I = 0,025 ml Suprarenin 0,1 % ( ≙ 25 γ ) i.v.

II = 0,050 ml " " ( ≙ 50 γ ) i.v.

III = 0,075 ml " " ( ≙ 75 γ ) i.v.

Kurve ( M ): zeigt die bessere Wirkung der i.v.- gegenüber der lokalen Applikation. Bei II und III stärkste Vasokonstriktion.

Herzfrequenz ( Fr ): Deutliche Beeinflussung der Herzfrequenz durch intravenöses Suprarenin. Größte Herzverlangsamung während der stärksten Vasokonstriktion. Bei I von 330 auf 270, bei II von 320 auf 190 und bei III von 320 auf 210. Mit der Abnahme der maximalen Vasokonstriktion kehrt die normale Herzfrequenz wieder zurück, was bei II und III sehr gut zu sehen ist.

Versuch 21

Versuchstier: 370 g, männl.; Narkotikum: 5,5 ml; Druck: 8 cm $H_2O$.

Legende: I und II = 0,010 ml Suprarenin 0,1 % ( ≙ 10 γ ) i.v.

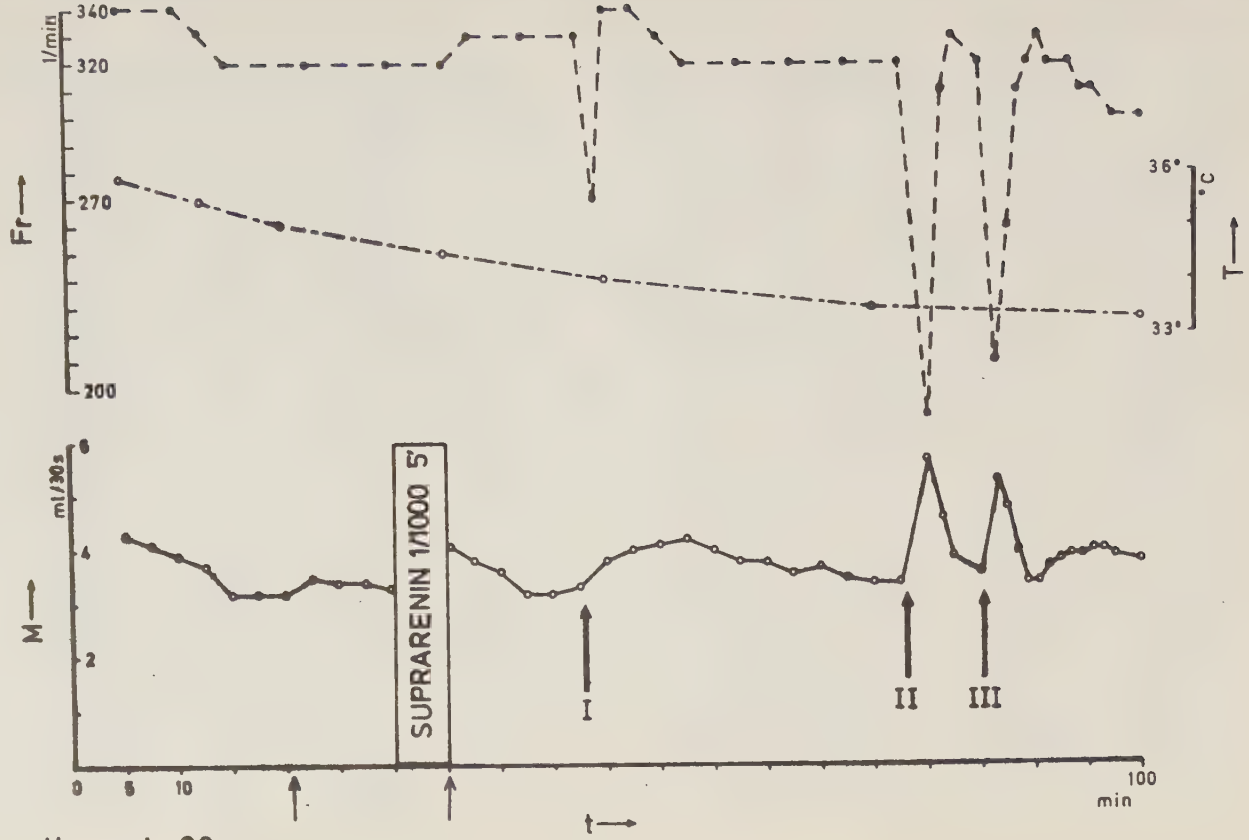
III u. VI = 0,025 ml " " ( ≙ 25 γ ) i.v.

IV = 0,10 ml Ronicol 5 % ( ≙ 5 mg) i.v.

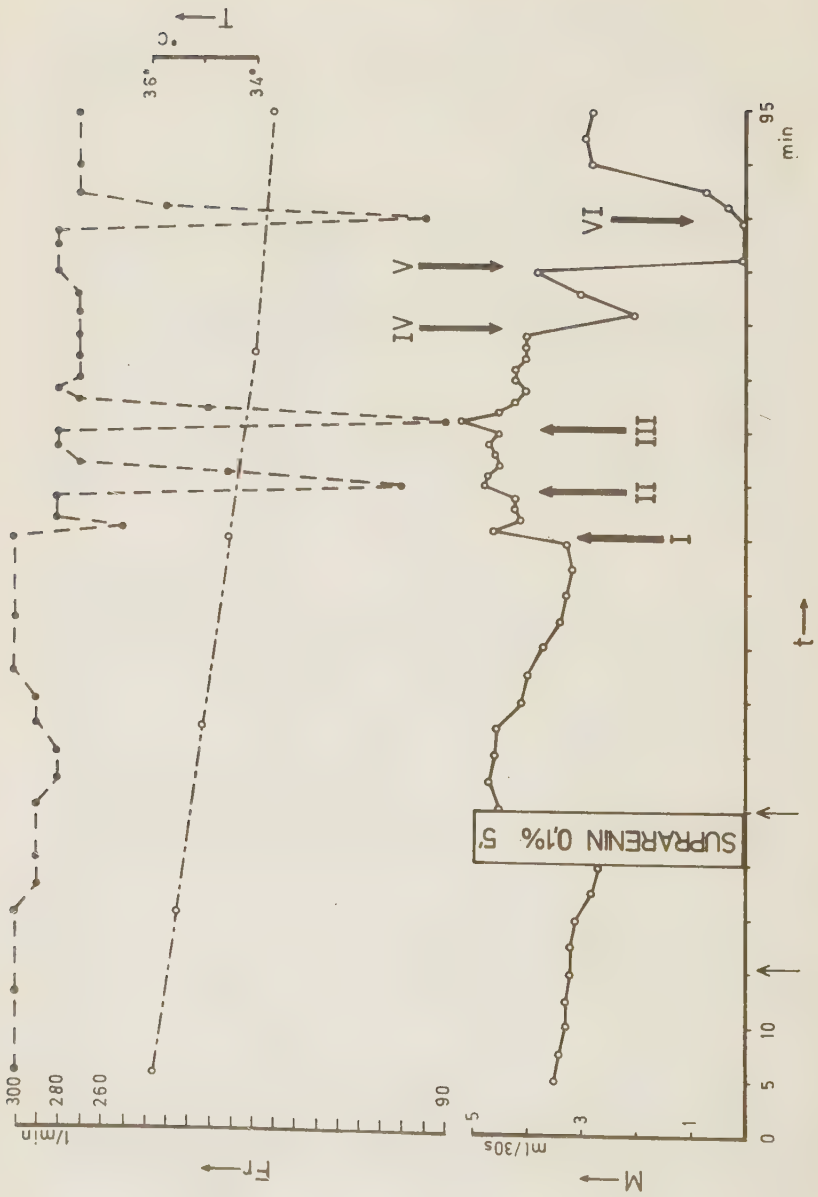
V = 0,15 ml " " ( ≙ 7,5 mg) i.v.

Kurve ( M ): Wirkung der i.v. Injektion von Suprarenin ( I, II, III) ist der lokalen Applikation überlegen, was die Stärke der Gefäßverengung anbelangt. Die höchste Dosis ( III ) zeigt die größte Vasokonstriktion. Bei der Ronicoldosis V kommt es zur völligen Behinderung der Nasendurchgängigkeit infolge Dilatation der Schleimhaut. Erst Suprareningabe ( VI ) bringt den Flüssigkeitslauf wieder in Gang.

Herzfrequenz ( Fr ): Starke Beeinflussung durch Suprarenin ( I, II, III, VI). Die Frequenzminima fallen mit den Zeitpunkten stärkster Vasokonstriktion (Kurve M ) zusammen.


1/min
340
320
270
200
Fr
36°
C°
33°
T
ml/30s
6
4
2
M
SUPRARENIN 1/1000 5'
I
II
III
0
5
10
100
min
t

Versuch 20


T
36°
34°
c
300
280
260
l/min
90
TF
V
IV
VI
III
II
I
SUPRARENIN 0,1% 5γ
5
3
1
ml/30s
M
0
5
10
95
min
t

Versuch 21

## E. DISKUSSION

### I Besprechung der Ergebnisse und Gegenüberstellung mit der Literatur

#### 1. Ergebnisse der Versuche mit Privin

Privin gehört chemisch zu den Imidazolinen und ist ein lokalwirksames Sympathomimetikum mit deutlich schleimhautabschwellendem Effekt (DRILL, EICHHOLTZ, GADDUM, GOODMANN u. GILMAN, HELWIG, KUSCHINSKY u. LÜLLMANN, MÖLLER ).

Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht völlig geklärt (GOODMAN u. GILMAN ). Nach lokaler Applikation kommt es sehr schnell im Bereich aller Gefäße des betreffenden Abschnitts zu ausgeprägter Vasokonstriktion. Der verengende Effekt verstärkt sich in den folgenden Minuten noch weiter. Am stärksten betroffen sind die praekapillären Sphinkter und Arteriolen (MATTHES). Die Arterien kontrahieren sich ebenfalls, doch nicht bis zum völligen Verschluß. Sehr starke Vaskonstriktion befindet sich im Bereich der Venolen, Venensinus und größeren Venen (NAUMANN).

a) Bei lokaler Applikation

Unsere Versuche ( 1 u. 3 – 6 ) zeigen sehr schön die Abschwellung der Nasenschleimhaut nach lokaler Privinapplikation. Aus versuchsbedingten Gründen haben wir die Wirkungsdauer nie länger als 30 Minuten verfolgen können. Jedoch hielt die Vasokonstriktion während dieser Zeit immer noch an und war in keinem der Fälle auf das Ausgangsniveau zurückgefallen. Als durchschnittliche Wirkungsdauer wird eine Zeit von 2 – 6 Stunden angegeben (HILD, MESSEK, NAUMANN, RIECKER).

Bei zweimaliger Privinapplikation ( Vers. 4 – 6 ) beobachteten wir nach der zweiten Gabe eine verstärkte Schleimhautabschwellung, die allerdings nie vom Ausgangszustand ausging.

Die maximale Wirkung registrierten wir sofort bei der ersten Messung nach Medikamentgabe. MESSEK beobachtet die stärkste Abschwellung nach 5 – 10 Minuten, was insofern unserem Ergebnis nahekommt, da wir das Medikament

erst 5 Minuten einwirken ließen vor der ersten Messung.

HELWIG und MESSEK beobachten eine reaktive Hyperämie am Ende der Wirkungsdauer von Privin, was jedoch von anderen Autoren nicht bestätigt wird. Vielmehr wird das Fehlen einer reaktiven Hyperämie als Vorteil der Privinapplikation hervorgehoben (HILD, KOCH, MAURER, MEIER u. Mitarb.). Wegen der kurzen Versuchszeit haben wir darüber keine Beobachtungen.

b) Wirkung auf die Herzfrequenz

Die Imidazoline bewirken beim Menschen einen Widerstandshochdruck mit Abnahme der Herzschlagfolge (BIESALSKI u. Mitarb., HARTMANN u. Mitarb., MECHELKE u. Mitarb., MEIER u. Mitarb.).

Wir beobachteten bei achtmaliger lokaler Privingabe in 5 Fällen während der Einwirkungszeit eine Senkung der Herzfrequenz. Atemstörungen oder andere zentrale Vergiftungserscheinungen, wie sie als Nebenwirkungen bei Säuglingen auftreten können (KOCH, KUSCHINSKY, LEGLER, MALCHAIR et al.) bemerkten wir bei der Privinlösung 1/1000 nicht.

2. Ergebnisse der Versuche mit Suprarenin

Suprarenin wirkt direkt auf die Zellen des Erfolgsorgans, hier die kontraktilen Elemente der Gefäßwand. Seine Wirkung gleicht der sympathischen Erregung (KADATZ, KUSCHINSKY u. LÜLLMANN, MÖLLER, TRENDELENBURG).

Einige Tropfen der Stammlösung 1/1000 lokal auf die Nasenschleimhaut gebracht, bewirkt innerhalb weniger Sekunden eine starke Verengung der gesamten terminalen Strombahn. Am stärksten betroffen sind die kleinen arteriellen Gefäße, die praekapillären Arteriolen und die praekapillären Sphinkter der Kapillaren (NAUMANN). Eine besonders deutliche Anhäufung adrenergischer Nervenfasern findet sich in den weiten Venenlacunen der venösen Schwellkörper, und es wird als Regulationsmechanismus für die Durchblutung der Nasenschleimhaut aufgefaßt (DAHLSTRÖM u. Mitarb.).

a) Bei lokaler Applikation

In allen Versuchen ( 5 - 16 u. 19 - 21 ) zeigte Suprarenin eine ausgeprägte Wirkung. Die maximale Wirkung schloß sich direkt an die Applikationszeit an. DRETTNER beobachtet die stärkste Vasokonstriktion in den ersten 3 Minuten, NAUMANN nach 2 - 3 Minuten.

Wir stellten eine Wirkungsdauer von 12 - 30 Minuten fest, CHEVANCE et al., KILIAN, MESSEK, NAUMANN, RIECKER von 10 - 40 Minuten. Nach der Wirkungszeit sank die durch die Nasenhöhle laufende Flüssigkeitsmenge noch weiter unter das Ausgangsniveau ab ( s. Versuche 6 - 8, 10, 11, 14 u. 15 ), als Folge der Schleimhautschwellung auf Grund einer reaktiven Hyperämie, wie sie auch von CHEVANCE et al., EICHHOLTZ, HELWIG, KOCH, MEIER und Mitarb., NAUMANN und RÜDIGER angegeben wird. Diese Hyperämie dauert nach MESSEK etwa 5 Minuten.

Unsere Untersuchungen 9 - 11, ob eine kürzere Applikationszeit einen geringeren Effekt bewirkt, geben kein eindeutiges Ergebnis, so daß wir bei der geringen Zahl der Versuche keine Aussage darüber machen können.

Abhängig von der Konzentration der Suprareninlösung ist die Stärke der Vasokonstriktion (NAUMANN ). Dies konnten wir durch unsere Versuche 12 - 16 bestätigen.

b) Bei intramuskulärer und intravenöser Applikation

Der Vergleich zwischen lokaler und i.m. - i.v. Gabe ( Vers.19 - 21 ) zeigt klar die Überlegenheit dieser Applikation, was die Stärke der Kontkraktion anbelangt. Die Wirkungsdauer war jedoch kürzer, da in die Blutbahn gebrachtes Adrenalin sehr schnell abgebaut wird (KUSCHINSKY u. LÜLLMANN, MÖLLER).

Nach i.m. Injektion ( Versuch 19 ) wurde die maximale Schleimhautabschwellung erst nach 5 - 10 Minuten erreicht, was mit der allmählichen Suprareninabgabe ins Blut zu erklären ist.

Bei i.v. Applikation ( Versuche 20 u. 21 ) wurde die stärkste Wirkung schon nach 2 Minuten erreicht. Sie klingt fast ebensoschnell wieder ab (TRENDELENBURG ).

c) Wirkung auf die Herzfrequenz

Bei fünfundzwanzigmaliger lokaler Suprareninapplikation ( Versuche 7 - 16 ) beobachteten wir in 13 Fällen eine Änderung der Herzfrequenz während der Zeit der Medikamenteinwirkung, davon in 11 eine Verminderung. Fünf Minuten nach dieser Zeit war öfters eine kurzfristige Steigerung festzustellen, vielleicht als Folge einer Adrenalinaufnahme ins Blut. Die Senkung der Herzfrequenz während der Einwirkungszeit ist bedingt durch die Erhöhung des peripheren Widerstands. Auch BIESALSKI u. Mitarb. und GAEDE beschreiben eine Kreislaufwirkung bei nasaler Adrenalinapplikation.

Werden größere Mengen Suprarenin i.v. injiziert, so führt diese unphysiologisch hohe Dosis zu einer plötzlichen Blutdrucksteigerung durch Vasokonstriktion auf der arteriellen und venösen Seite . Gleichzeitig wird die Herzfrequenz verlangsamt, was auf einer Vaguswirkung beruht, die von den druckensiblen Zonen im Sinus caroticus und Aortenbogen ausgeht (KUSCHINSKY u. LÜLLMANN, MÖLLER, REIN u. SCHNEIDER ). Mit dem Wiederabsinken der Vasokonstriktion und damit des Blutdrucks gleicht sich auch die Pulsverlangsamung wieder aus (TRENDELENBURG).

Wir konnten dies bei den Versuchen 20 u. 21 verfolgen. Die Maxima der Schleimhautabschwellung (Vasokonstriktion) fallen deutlich mit den Minima der Pulsverlangsamung zusammen.

Nach größeren Adrenalindosen kann der Strömungswiderstand so groß werden, daß es zur Herzinsuffizienz kommt (MÖLLER), was wahrscheinlich das Ende von Versuch 19 war.

3. Vergleich der Wirkung von Privin und Suprarenin

Es sind zu wenig Versuche ( 5 u. 6 ), um die Stärke der schleimhautabschwellenden Wirkung zu vergleichen. Was die Länge der Wirkungsdauer anbelangt, so zeigten vor allem die Einzelversuche, daß Suprarenin, für das wir eine Zeit von 12 - 30 Minuten registrierten, dem Privin unterlegen ist. Privin hat eine sehr viel längere Wirkungszeit von 2 - 6 Stunden (HILD, MESSEK, NAUMANN, RIECKER).

MAURER und RIECKER stellten fest, daß die Stärke der Vasokonstriktion bei Privin und Suprarenin gleich ist, MEIER u. Mitarb. beobachteten bei Privin eine stärkere Abschwellung. ALLEN et al. bei Adrenalin. Jedoch verglichen ALLEN et al. unterschiedliche Konzentrationen: Privin 0,05% und Adrenalin 0,1%.

4. Ergebnisse der Versuche mit Ronicol

Um den Erfolg unserer Methode auch bei Gabe eines gefäßerweiternden Mittels zu testen, haben wir Ronicol lokal ( Versuche 17 u. 18 ) und intravenös ( Versuch 21 ) gegeben.

Ronicol hat eine ähnliche pharmakologische Wirkung wie Nikotinsäure und bewirkt in erster Linie eine oberflächliche Förderung der Durchblutung, und zwar der Arteriolen der Haut des Kopfes und der oberen Körperhälfte (HELWIG, KUSCHINSKY).

Die lokale Applikation bewirkte eine Verringerung der durch die Nasenhöhle laufenden Flüssigkeitsmenge auf Grund der Schleimhautanschwellung, die nach intravenöser Injektion so stark war, daß sie den Durchlauf völlig zum Erliegen brachte und erst nach Adrenalingabe wieder in Gang kam ( s. Vers. 21 ).

Wir beobachteten nach lokaler Verabreichung eine Wirkungsdauer von 7 - 10 Minuten. Jedoch wirkte hier der Druck der Tropfenflüssigkeit auf die Schleimhaut im Sinne einer Verkürzung.

Eine Beeinflussung der Herzfrequenz registrierten wir nicht.

II Kritische Beurteilung der Methodik

Mit der beschriebenen Methode wollen wir auf einfache Weise die Wirkung vasoaktiver Substanzen auf die Nasenschleimhaut nachweisen. Für genauere pharmakologische Untersuchungen wäre es empfehlenswert, die Versuchstiere sorgfältiger auszusuchen und nur Tiere gleichen Alters und vom gleichen Stamm zu verwenden.

Bei lokaler Applikation geben wir soviel, daß die ganze Nasenhöhle mit Medikamentlösung ausgefüllt ist, etwa 1 ml Substanz. Eine genauere Dosierung könnte erreicht werden, wenn man von den Nasenlöchern aus mit einer Spritze mit feiner Kanüle eine bestimmte Menge appliziert. Dies bereitet jedoch erhebliche Schwierigkeiten wegen der Enge der Nasenlumina.

Während der lokalen Einwirkungszeit müssen wir den Durchlauf der Tropfenflüssigkeit unterbrechen, um nicht das Mittel gleich wieder hinauszuspülen. Dadurch tritt eine Änderung des Milieus und des bestehendes Drucks der Flüssigkeit in der Nasenhöhle auf. Messungen während der lokalen Applikationszeit sind nicht möglich, so daß wir die anfänglichen Veränderungen nicht registrieren können. Diese Nachteile bestehen bei der i.m. oder i.v. Injektion nicht.

Durch eine andere Narkosetechnik und eine bessere Warmhaltung der Versuchstiere wäre es sicherlich möglich, die Versuche länger auszudehnen.

Die Wirkungsdauer von Pharmaka verkürzt sich bei allen Versuchen mit lokaler Applikation dadurch, daß das Mittel mit der durchlaufenden Flüssigkeit vom Ort der Einwirkung weggeschwemmt wird.

Sehr gut läßt sich mit unserer Methodik die Stärke der Vasokonstriktion in Abhängigkeit von der Applikationsweise - lokal, i.m. oder i.v. - beobachten oder innerhalb eines Versuches verschiedene Medikamente vergleichen.

Die Temperaturschwankungen der Tropfenflüssigkeit in der Nasenhöhle betragen bei einer Grundtemperatur von $34^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ C. Nach CHEVANCE et al. und NAUMANN machen Temperaturänderungen von $\pm 5^{\circ}$ C von $37^{\circ}$C ausgerechnet kaum Veränderungen in der Weite und Strömungsgeschwindigkeit der terminalen Strombahn der Nasenschleimhaut aus.

Die Herzfrequenz bestimmen wir in 6 Sekunden langen Messungen und durch Multiplikation mit dem Faktor 10, so daß Fehler in der Größe $\pm$ 10 möglich sind. Die Ablesegenauigkeit der Tropfenflüssigkeit beträgt etwa $\pm$ 0,1 ml .

## F. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird eine unseres Wissens erstmals angewandte Methode zum Nachweis der Wirkung gefäßaktiver Substanzen auf die Nasenschleimhaut des Meerschweinchens beschrieben. Dazu wird Ringerlösung unter konstantem Druck durch die Nasenhöhle der narkotisierten Tiere geleitet. Aus der Änderung der durchgelaufenen Flüssigkeitsmenge nach Gabe eines Medikaments wird auf die Stärke der Schleimhautdilatation bzw. - konstriktion geschlossen.

Suprarenin, Privin und Ronicol wird in verschiedenen Konzentrationen und bei unterschiedlicher Applikationsform - lokal i.m. und i.v. - getestet.

Die adrenergen Sunbstanzen, Suprarenin und Privin zeigen den typischen schleimhautabschwellenden Effekt auf Grund der Verengung der Gefäße der Nasenschleimhaut. Die Wirkungszeit von Suprarenin beträgt hier bei lokaler Applikation 12 - 30 Minuten. Privin hat eine sehr viel längere Wirkung, die wegen der Kürze der Versuche jedoch nicht gemessen wird.

Die intramuskuläre bzw. intravenöse Verabreichung von Suprarenin ist der lokalen überlegen, was die Stärke der Vasokonstriktion anbelangt, die Wirkungsdauer kürzer. Bei der i.m. und i.v. Applikation wird in höheren Dosen die Herzfrequenz stark beeinflußt auf Grund Erhöhung des peripheren Widerstands. Sehr schön ist zu sehen, wie die Pulsverlangsamung mit der Intensität der Gefäßverengung einhergeht.

Ronicol zeigt deutlich bei lokaler und intravenöser Anwendung eine Anschwellung der Schleimhaut.

## G. LITERATURVERZEICHNIS

Allen, G.D., D.Dannon and A.G. Tolas: The effectivness of drugs used for vasoconstrictionof the nasal mucous membrane.
Oral.Surg. 19, 599 - 603 ( 1965 )

Biesalski, P. und K. Marquardt: Zur Behandlung der Rhinitis im frühen Kindesalter.
Schweiz. med. Wschr. 89, 510 - 512 ( 1959 )

Chevance, L.G., P. Bastide et J. Vandelau : Une nouvelle méthode d'étude pharmacodynamique des substances vaso-motorices destinées à l'administration nasale.
Acta oto-Laryng. ( Stockh.) 60, 539 - 550 ( 1965 )

Dahlström, A. and K. Fuxe: The adrenergic innervation of the nasal mucosa of certain mammals.
Acta oto-laryng. (Stockh.) 59, 65 - 72 ( 1964 )

Dale, H.H., zit. nach Ther. L.: Pharmakologische Methoden,
Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1949, S. 201 - 204

Davis, D.L. and A.B. Hertzman: The Analysisof Vascular Reactions in the Nasal Mucosawith the Photoelectric Plethysmograph.
Ann. Otol. ( St. Louis ) 66, 622 - 640 ( 1958 )

Van Dishoek, H.A.E.: Elektrogramm der Nasenflügelmuskeln und Nasenwiderstandskurve.
Acta oto-laryng. (Stockh.) 25, 285 - 295 ( 1937 )

Drettner, B.: Vascular reactions of the human nasal mucosa on exposure to cold.
Zbl. Hals-, Nas.- u. Ohrenheilk. 71, 293 (1961) Referat

Drill, V.A.: Pharmacology in Medicine, 2nd Edition,
Mc Graw-Hill Book Company, New York/Toronto/London 1958

Eichholtz, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, 8. Auflage, Springer, Berlin / Göttingen / Heidelberg 1955

Engelhorn, R. und H. Klupp: Pharmakologische Wirkung von 2- ( 1, 2, 3, 4- Tetrahydro - 1 - naphthylamino ) - 2 - imidazolin- hydrochlorid. Arzneimittel-Forsch. 12, 971 - 975 ( 1962 )

Flatow, E.: Über die verschiedene Wirkung von Histamin und Adrenalin auf die Ohrgefäße des Kaninchens. Arch. exp.Path. Pharmak. 141, 161 - 163 ( 1929 )

Gaddum, J.H.: Pharmacology, 5th Edition, Oxford University Press, London 1959

Gaede, D.: Zur Wirkung des Schnupftabaks. Arch. exp.Path. Pharmak. 203, 130 - 145 ( 1944 )

Goodman, L.S. and A. Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 3rd Edition, The Macmillan Company, New York 1965

Guillerm, R., R. Badré, L. Flottes, R. Riu, R. Le Den et L. Soubreyand: Le rhinorhéomètre nouveil appareil pour l'étude de la perméabilité nasale. Zbl. Hals-, Nas.-u. Ohrenheilk. 72, 160 ( 1961 / 62 ), Ref.

Hahn, N. Untersuchungen über die Wirkung des Präparates 2 - ( 1, 2, 3, 4, - Tetrahydro - 1 - naphthylamino ) - 2 - imidazolin - hydrochlorid auf die Nasenschleimhaut. Arzneimittel-Forsch. 12, 975 - 978 ( 1962 )

Hartmann, M. und H. Isler: Chemische Konstitution und pharmakologische Wirksamkeit von in 2 - Stellung substituierten Imidazolidinen. Arch. exp. Path. Pharmak. 192, 141 - 154 ( 1939 )

Heffter, A.: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. II/2, Springer, Berlin 1923

Helwig, B.: Moderne Arzneimittel, 2. Aufl. Wiss. Verlagsgesellsch. Stuttgart 1961

Hemmerling, G.: Untersuchungen über die Schleimhaut - und Gefäßwirkung von Adstringentien.
Arch. exp. Path. Pharmak. 173, 536 - 548 ( 1933 )

Hild, A.M.: Privin - Ciba.
Schweiz.med.Wschr. 71, 557 - 573 ( 1941 )

Holmgren, F., zit. nach Ther, L.: Pharmakologische Methoden
Wiss.Verlagsgesellsch. Stuttgart 1949, S. 187

Issekutz, B.von: Über die Auswertung der Plethysmographenkurven im Vergleich mit der Thermostromuhr.
Arch. exp. Path.Pharmak. 200 , 72 - 83 ( 1942 )

Jackson, R.T. and J.R. Martinez: Measurements of vascular changes in nasal mucosa.
Ann. Otol. (St. Louis) 74, 433 - 440 ( 1965 )

Jung, S.: Zucht und Haltung der wichtigsten Laboratoriumsversuchstiere,
VEB Fischer, Jena 1958

Kadatz, R.: Über die Wirkung neuer Adrenalinderivate auf die kleinsten oberflächlichen Hautgefäße des Menschen.
Arch. exp. Path. Pharmak. 207, 363 - 371 ( 1949 )

Kilian, H: Untersuchungen über die Wirkung von Adrenalin, Hypophysenextrakt und Histamin auf den Blutstrom in den kleinsten Gefäßen der Froschzunge.
Arch. exp.Path.Pharmak. 108, 255 - 279 ( 1925 )

Klemensiewicz, R., zit. nach Ther, L.: Pharmakologische Methoden,
Wiss.Verlagsgesellsch. Stgt. 1949, S. 126

Koch, J.: Beitrag zur Wahl des gefäßverengenden Mittels in der Oto-Rhinologie.
Zbl.Hals -,Nas.-u. Ohrenheilk. 39, 236 ( 1949 ) Referat

Kochmann, M. und W. Catel: Ein leicht herstellbares Gefäßpräparat vom Warmblütler.
Z. ges. exp. Med. 32, 277 - 280 ( 1923 )

Krakow, M. und S.A. Pissemski, zit. nach Ther, L.: Pharmakologische Methoden, Wiss. Verlagsgesellsch. Stuttgart 1949, S. 193

Kuschinsky, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung, 4. Auflage, Thieme, Stuttgart 1966

Kuschinsky, G. und H. Lüllmann: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 2.Aufl. Thieme, Stuttgart 1966

Löwen, A.: Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkung von Suprarenin. Arch. exp. Path. Pharmak. 51, 415 - 440 ( 1904 )

Lange, F. und J. Donomae: Untersuchungen kreislaufwirksamer Substanzen an einem neuen Arterienpräparat. Arch. exp. Path. Pharmak. 175, 176 - 181 u. 416 - 423 ( 1934 )

Legler, M.: Intoxikation durch Nasentropfen im Säuglings- und Kleinkindesalter. Dtsch.med.Wschr. 84, 69 - 70 ( 1959 )

Lisovskaja, M.P.: Modell eines Nasen- Plethysmographen für die Registrierung der Reaktion der Nasenschleimhaut beim Menschen. Zbl. Hals -, Nas.- u. Ohrenheilk. 55, 194 ( 1956 ) Referat

Malchair, R, H. Hainaut et F. Bonnet: Intoxication par les produits vasoconstricteurs nasaux chez l'enfant. Rev.méd. Liège 17, 823 - 827 ( 1962 )

Matthes, K.: Kreislaufuntersuchungen am Menschen mit fortlaufend registrierenden Methoden, Thieme, Stuttgart 1950

Maurer, R. : Privin im Tierversuch als abschwellende Sunstanz der oberen Luftwege. H.N.O. (Berl.) 1, 88 ( 1948 )

Mechelke, K. und E. Nusser: Über die Änderung der Herzdynamik in Abhängigkeit von den physikalischen Kreislaufgrößen nach Privin und Otrivin beim gesunden Menschen. Arch.exp.Path.Pharmak. 209, 2 - 26 ( 1950 )

Meier, R. und R. Müller, zit. nach Fürst, R.: Privin als neuer gefäßverengender Zusatz zur Lokalanaesthesie.
Öst.Z. Stomat. 49, 168 - 172 ( 1952 )

Messek, H.: Die Wirkung verschiedener Vasokonstriktoria auf einige Qualitäten der Nasenschleimhaut.
Mschr.Ohrenheilk. 96, 294 - 306 ( 1962 )

Messek, H.: Klinische Erfahrungen mit dem Vaskonstriktor "Otrivin".
Wien. klin.Wschr. 74, 287 - 288 ( 1962 )

Möller, K.: Pharmakologie, 5. Auflage, Schwabe & Co., Basel/Stuttgart 1966

Moltschanow, W.J.: Zur Frage der Adrenalinbestimmung im Blut.
Z.ges.exp.Med. 1, 513 - 536 ( 1913 )

Naumann, H.H.: Die Mikrozirkulation in der Nasenschleimhaut,
Thieme, Stuttgart 1961

Oliver, G., zit. nach Heffter, A.: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd II/2, Julius Springer, Berlin 1923, S. 1147

Pissemski, S.A.: Über den Einfluß der Temperatur auf die peripherischen Gefäße.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 156, 426 - 442 ( 1914 )

Rein - Schneider: Physiologie des Menschen, 15. Aufl.
Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1964

Riecker, O.E.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung schleimhautabschwellender Mittel auf die Nasendurchgängigkeit.
Arch. Ohr.-,Nas.-u.Kehlk.-Heilk. 154, 27 - 34 ( 1944 )

Rüdiger, W.: Untersuchungen über die Luftdurchgängigkeit der Nase.
H.N.O. (Berl.) 7, 77 - 80 ( 1958 )

Sauter, M.: Praktische Funktionsprüfung der Nasendurchgängigkeit, ein Beitrag zur Physiologie der Nase als Atemweg und zur Aerodynamik der Atmung.
Z.Hals-, Nas.-u. Ohrenheilk. 25, 325 - 344 ( 1930 )

Fedeli, G.: Considerazioni intorno alla resistenza della cavità nasali al passaggio della corrente aera. Di un nuovo strumento per la rinomanometria.
Zbl. Hals-, Nas.-u. Ohrenheilk. 17, 567 (1932), Referat

Seebohm, P.M. and W.K. Hamilton: A method for measuring nasal resistance without intranasal instrumentation.
J. Allergy 29, 56 - 59 (1958)

Semeràk, A.: Objektive Beurteilung der Nasendurchgängigkeit.
Z. Laryng. Rhinol. 37, 248 - 261 (1958)

Sternstein, H.J. and M.O. Schur: Quantitative study of nasal obstruction. A new method.
Zbl. Hals-, Nas.-u. Ohrenheilk 27, 173 (1937), Referat

Stocksted, P. and J.Z. Nielsen: Rhinomanometrie measurements of the nasal passage.
Zbl. Hals-, Nas-u. Ohrenheilk. 58, 330 - 331 (1957), Referat

Sunada, T.: Die klinischen und experimentellen Untersuchungen über die lokalen Temperaturen der Nasenschleimhaut.
Zbl. Hals-, Nas.-u. Ohrenheilk. 32, 236 (1939), Referat

Ther, L.: Pharmakologische Methoden, Wiss. Verlagsgesellsch. Stuttgart 1949.

Trendelenburg, P.: Bestimmung des Adrenalingehalts im normalen Blut sowie beim Abklingen der Wirkung einer einmaligen intravenösen Adrenalininjektion mittels physiologischer Meßmethode..
Arch. exp.Path. Pharmak. 63, 161 - 176 (1910)

Trendelenburg, P.: Adrenalin und adrenalinverwandte Substanzen. In Heffter, A., Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. II/2, Springer, Berlin 1923 S. 1131 - 1293

Taschalussow, M.A.: Die Innervation der Gefäße der Nasenschleimhaut.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 151, 523 - 542 (1913)

Wyt, L.: Untersuchungen über die Oberflächentemperatur der Nasenschleimhaut.
Mschr. Ohrenheilk. 92, 33 - 39 (1958)

# Lebenslauf

Am 11. Januar 1944 wurde ich, Klaus Prinz, als Sohn des Zahnarztes Dr. Horst Prinz und seiner Frau Frieda, geb. Stockmeyer, in Erfurt geboren.

1949 zogen meine Eltern in die Heimat meines Vaters nach Heidenheim/Brenz, wo ich 1950 in die Schule eintrat und nach dreizehn Jahren das Abitur am dortigen "Hellenstein-Gymnasium" ablegte.

Mein Studium der Zahnheilkunde begann im Sommersemester 1963 in Tübingen. Im Herbst 1965 bestand ich Physikum. Das Wintersemester 1965/66 belegte ich in Freiburg, das Sommersemester 1966 in Berlin. Zum Wintersemester 1966/67 kehrte ich nach Tübingen zurück und legte dort das Staatsexamen im Sommer 1968 ab. Am 26. Juli 1968 erhielt ich meine Approbation als Zahnarzt zuerkannt.

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Stuttgart 1, Königstraße 19 a
Telefon 291063

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Stuttgart 1, Königstraße 19 a
Telefon 291063